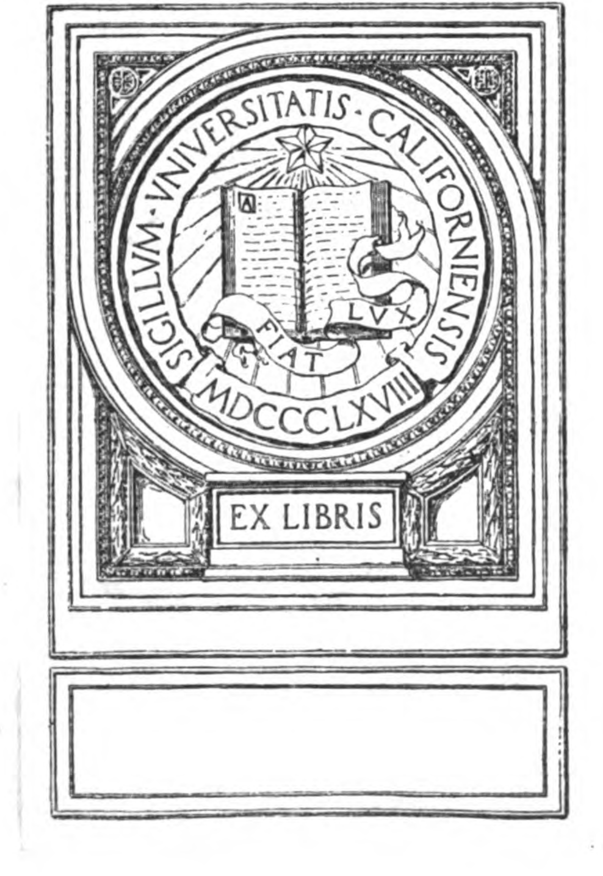



MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
LVX
FIAT
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS


Digitized by Google





ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (CÖLN),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN),
J. POHL (BRESLAU).

NEUNZEHNTER BAND.

MIT 29 TAFELN, 16 ABBILDUNGEN UND 77 KURVEN IM TEXT.

BERLIN 1918.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.



Inhalt.



(Heft 2: Ausgegeben am 12. Dezember 1917.)

(Heft 3: Ausgegeben am 5. August 1918.)





I.

Aus der II. medizinischen Klinik der Königlichen Charité in Berlin.

Masse und Proportionen zur Charakterisierung des Individuums in seinem Habitus.

(1. Mitteilung.)

Von

Theodor Brugsch,

stellvertretendem Direktor der Klinik.

(Mit 5 Kurven im Text.)

Die Klinik beurteilt die Konstitution des Individuums allgemein und nicht präzise: Man spricht schon seit Hippocrates von schlaffen und straffen, muskelschwachen und muskelstarken, blutleeren und plethorischen Individuen, ohne dass bisher in der Klinik ein Versuch unternommen wurde, den Habitus des Kranken scharf zu klassifizieren. Man werfe nur einen Blick in Krankenblätter, wo die Beschreibung „Mittelgrosser, kräftiger, gut gebauter Mann" derartig ihre Anwendung findet für ganz verschiedene Verhältnisse, die nur ganz exakte Messungen ins rechte Licht stellen können. Vor Jahrzehnten hat man zwar begonnen, gewisse Typen als Habitusanomalien herauszunehmen (cfr. den Astheniker) und sie zu kennzeichen, wobei bestimmte Stigmata ausschlaggebend zur Charakterisierung benutzt werden (z. B. die Costa decima fluctuans), aber die Beschreibung eines Habitustypus gibt uns immer noch keine allgemeinen Gesichtspunkte der Klassifizierung. So haben wir uns denn der Aufgabe unterzogen, durch Messungen solche Gesichtspunkte zu finden, da ja Mass, Zahl und die Proportion die objektivste Registriermethode darstellt, die jederzeit Einreihung in eine grosse Reihe gestattet und so die Beurteilung von allgemeinen Gesichtspunkten aus zulässt. Was über Masse an erwachsenen Männern in der Literatur existiert, das etwa brauchbar zur Charakterisierung des Habitus wäre, ist sehr gering. Es existieren nur sogenannte Mittelmasse. Wir wollen zunächst einmal von dem sogenannten Mittelmass der Bevölkerung ausgehen. In Vierordt's Daten und Tabellen ist eine grössere Anzahl von Mittelwerten der Körperlänge von Erwachsenen angeführt; so berechnet Morache (1877 im Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales, II. Ser., VII. Bd., S. 731) die Mittelgrösse der Bevölkerung aus grossen Zahlen für Deutschland

Baden	157 cm
Preussen	162,1 „
Frölich[1]) für Sachsen (Füsiliere, Rekruten)	162 „

1) Militärmedizin. 1887. S. 227.



O. Köstlin[1]), 20jährige Württemberger . .	165,1 cm
Fetzer[2]), 20—21 jährige „ (Füsiliere)	167 „
J. C. Mayer[3]), 21 jährige Bayern (Mittelfranken)	165,1 „
Höfler[4]), 21 jährige Bayern (Bezirk Tölz) . .	170 „
Daffner[5]), 21 jährige Bayern (Oberbayern) . .	170,5 „
Seggel[6]), Bayern (Artilleristen)	168,6 „
O. Ammon[7]), Badener Grenadiere (20³/₄ Jahre) .	176,8 „
Ammon[8]), Badener 20jährige Wehrpflichtige .	165,2 „
F. W. Beneke[10]), 18—24 jährige Hessen-Nassauer	168,47 „
Meissner[11]), 20 jährige Schleswiger	169,2 „
Meissner[12]), Mecklenburger (Rekruten)	168 „
H. Busch[13]), 18—23 jährige Ostfriesen	169,25 „
C. Hassé und Dehner[14]) Soldaten verschiedener Waffengattungen	167 „
E. Schmidt[14]), ländliche Rekruten	166,53 „
E. Schmidt, städtische Rekruten	165,28 „

Was besagen diese Mittelmasse? Gewonnen sind sie einfach durch Summation aller gefundenen Masswerte, dividiert durch die Zahl der Einzelwerte, mithin ein arithmetisches Mittelmass, ohne jede Beziehung zur Variationsbreite. Mittelmasse sind aber ohne Kenntnis der Variationsbreite, d. h. der ganzen Zahlenreihe, nicht verwertbar, und so werden auch diese Durchschnittsmasse uns letzten Endes nur als Vergleichswerte dienen können.

Die Körperlängen einer Bevölkerungsgruppe schwanken innerhalb gewisser Grenzen: die höchsten und niedrigsten Werte markieren die Variationsbreite. Die Schwankungen um das Durchschnittsmass lassen dabei die Frage aufkommen, ob diese Variationen „gesetzmässige“ sind, d. h. ob sich diese Variationen etwa so verhalten wie die Kugelwürfe im Galton'schen Zufallsapparate, so dass sie sich der Zufallskurvengleichung von Gauss fügen. Ich sehe davon ab, hier auf die mathematische Formulierung dieser Gauss'schen Kurvengleichung einzugehen und will nur bemerken, dass mir in der anthropologischen bzw. medizinischen Literatur über die Variationskurve der Körperlängen Erwachsener nichts

1) Königreich Württemberg. 2. Bd. 1. Abt. 1884. S. 43.
2) Ueber den Einfluss des Militärdienstes auf die Körperentwicklung. 1879. S. 22.
3) Aerztl. (Bayrisches) Intelligenzbl. 1862. 9. Bd. S. 353.
4) Der Isarwinkel. 1891. S. 152.
5) Bayrisches Aerztl. Intelligenzbl. 1879. 26. Bd. S. 558.
6) Verhandl. d. X. intern. med. Kongr. Berlin 1890. 1891. Bd. 5.
7) Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1893. 22. Jahrg. S. 337.
8) Zur Anthropologie der Badener. 1899. S. 77.
9) Virchow's Arch. 1887. 85. Bd. S. 177.
10) Arch. f. Anthropologie. 1883. 14. Bd. S. 240.
11) Ebenda. 1890. 19. Bd. S. 317.
12) Grösse, Gewicht und Brustumfang von Soldaten. 1878.
13) Arch. f. Anat. u. Phys. Anat. Abt. 1893. S. 255.
14) Korrespondenzbl. d. Deutschen Ges. f. Anthropologie. 1892. 23. Jahrg.



bekannt worden ist. Nur bei Pfaundler findet sich folgende Bemerkung:

„Quételet hat bezüglich der Körperlänge Erwachsener die Uebereinstimmung angenommen, jedoch — soweit ich sehen konnte — nicht erwiesen. Später sollen nach einem mir von Herrn Kollegen Ranke erstatteten Berichte gelegentlich stark asymmetrische Reihen erhalten worden sein.“

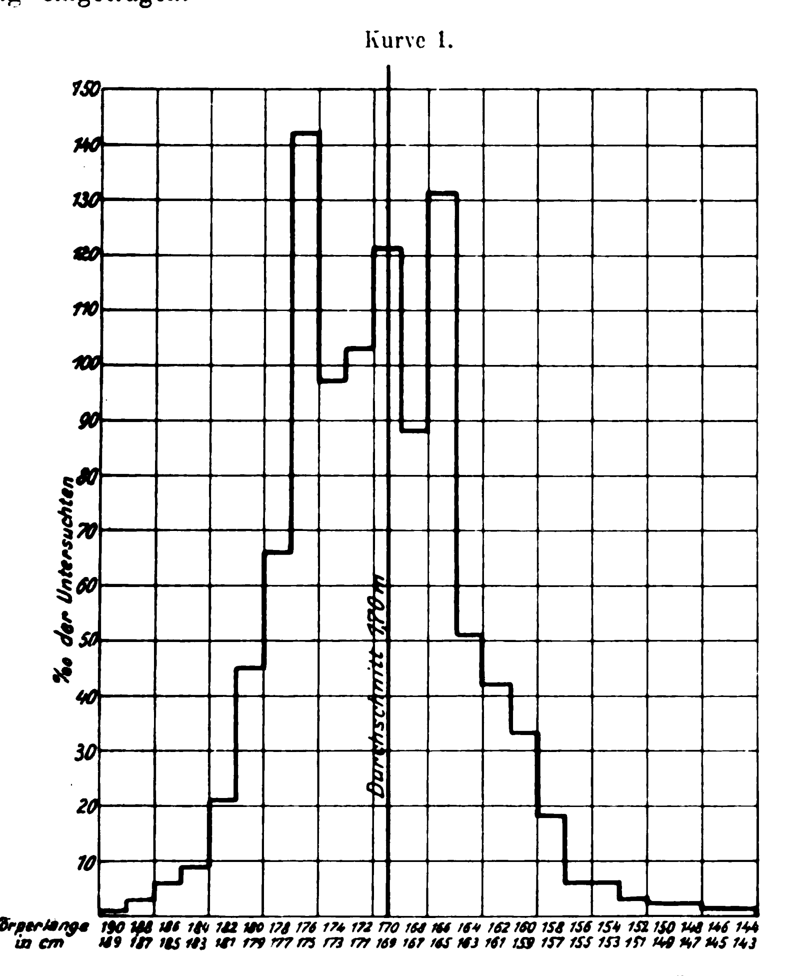
Ich habe aus diesem Grunde, die Frage:

> Variieren die Körperlängen Erwachsener von einer Alters- und Bevölkerungsgruppe nach dem Gauss'schen Zufallsgesetz?

selbst an 1560 Männern untersucht, deren Alter zwischen 22—45 (zumeist zwischen 22—25) Jahren schwankte. Fast alle Männer waren Norddeutsche, entstammten teils dem Lande, teils der Stadt, gehörten aber einer Populationsgruppe an, auch wenn diese sich nicht eng an einen umschriebenen räumlichen Bezirk, z. B. eine Provinz, hielt.

Der leichten Uebersichtlichkeit wegen ist das Material kurvenmässig eingetragen.

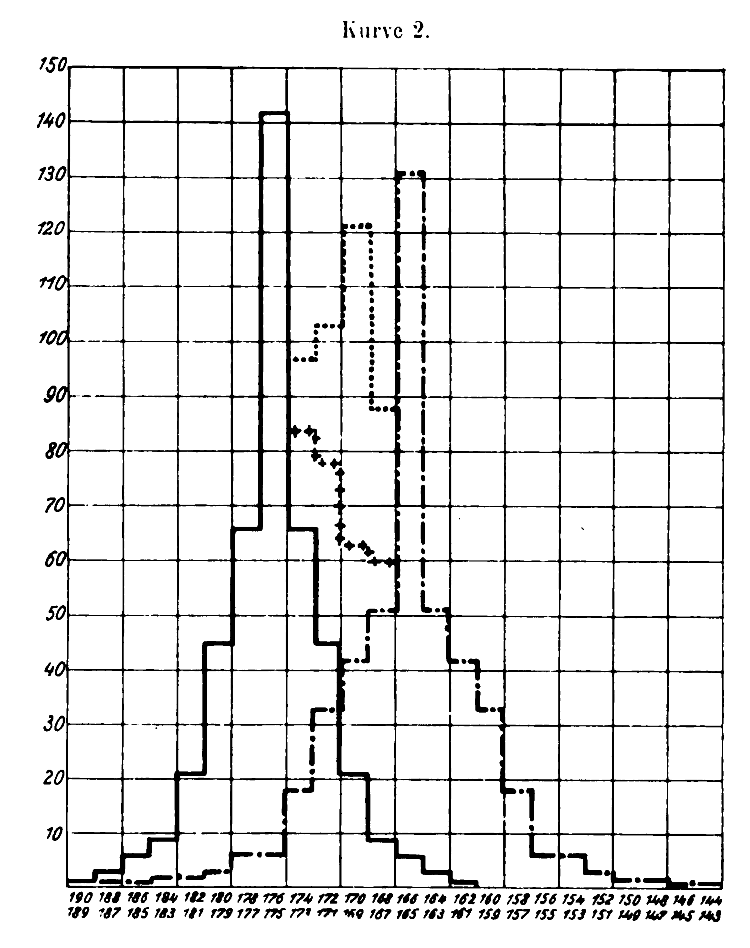
Kurve 1.



Variationen der Körperlänge Erwachsener, berechnet für Tausend.



Kurve 2.



Auflösung der vorigen Variationskurve für die Kurve mit dem Gipfel der Körperlänge 176/175 und die mit dem Gipfel 166/165. Die durch ++++ gezeichnete Linie ist durch Interferenz entstanden; die durch — - — - — gezeichnete Linie mit dem Kurvengipfel 169/170 macht die Aufpfropfung einer dritten Gruppe hinsichtlich weiterer Interferenz deutlich.

Ein einziger Blick auf die Variationskurve zeigt, dass diese Kurve asymmetrisch ist und nicht dem Gauss'schen Zufallsgesetze folgt. Mit anderen Worten, es liegt, wenn man die Körperlängen einer Bevölkerungsgruppe vom Standpunkte der Gesetzmässigkeit aus betrachtet, zunächst gar kein Grund vor, etwa die Werte, die über dem Durchschnittswerte von 170 cm oder darunter liegen, als gesetzmässige Schwankungen um diesen Durchschnittswert zu betrachten. Diese Tatsache erscheint uns auch von hoher Bedeutung für die Beurteilung der oben angeführten Mittelwerte, die sich zwischen 165—176 cm bewegen!

Unsere Variationskurve gewinnt aber sofort ein anderes Gesicht, wenn man sie „auflöst". Die Tatsache nämlich, dass drei Kurvengipfel vorhanden sind, legt uns die Frage nahe, ob hier sich nicht zwei bzw. drei interferierende Variationskurven aufdecken lassen; die eine Kurve mit dem Gipfel der Körperlänge 176/175, die andere mit dem Gipfel 166/165, eine dritte mit dem Kurvengipfel 170/169.



Eine Auflösung der drei Kurven haben wir im folgenden versucht: die durch ++++ gezeichnete Linie ist die hypothetische Interferenz der Kurven 176/175 und 166/165, doch zeigt sich, dass aus der Interferenz dieser beiden Kurven allein sich nicht der mittlere Kurvengipfel erklären lässt.

Wir können also annehmen, dass in der Populationsgruppe, die wir untersucht haben, eine Trias von Gruppen steckt, deren Mittelmasse 176/175 cm, 170/169 cm und 166/165 sind.

Man wird hier vielleicht den Einwand erheben, dass diese drei Gruppen nur eine gesetzlose Zufälligkeit bedeuten, die sich, wenn man andere Bevölkerungsgruppen untersucht, nicht in gleicher Regelmässigkeit zu wiederholen braucht; dass, mit anderen Worten, dieser Gruppierung als solcher keine höhere übergeordnete Bedeutung zukommt. Das mag zugegeben werden, indessen kommt diesen drei Gruppen für unser Material wenigstens reale Bedeutung zu: sie repräsentieren den Typus des Hochwüchsigen, Mittelhochwüchsigen und Kleinwüchsigen; deshalb ist es von Bedeutung für diese Wachstumstypen bestimmte weitere Anhaltspunkte zur Klassifizierung zu suchen.

Zu diesem Behufe haben wir Messungen nach anthropologischem Muster angestellt, und zwar nach dem Schema von Gould, dessen Durchschnittswerte an 10876 weissen Soldaten als Mittel gewonnen, hier in der nachfolgenden Tabelle angeführt sein sollen. Von den Messungen der Extremitäten sehen wir im Einzelnen dabei ab, da sie für unsere Frage nichts Wesentliches zu bieten vermögen.

Das vermessene Material erstreckt sich über mehr als 700 Männer, vorzugsweise der Altersklasse von 21—24 Jahren, doch wurden auch Männer von 25 bis zu 45 Jahren vermessen.

Auf einen Punkt sei noch hingewiesen, nämlich den, dass wir für unsere Untersuchungen die Länge des Rumpfes hier nicht nach der Wirbelsäulenlänge eingesetzt haben, sondern nach der Distanz zwischen Jugulum und Symphyse; das ist hauptsächlich geschehen, um auch den Wert des Lennhoff-Index auf diese Weise beurteilen zu können[1]).

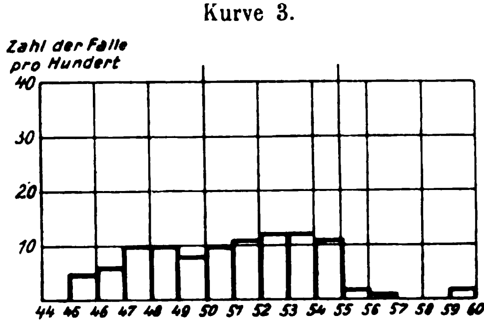
	Masse in cm	Vergleichung der Proportionen nach Gould Körperhöhe = 100
Länge von Kopf und Hals zusammen	—	14,81
Länge des Rumpfes	—	38,93
Vom Akromion zum Ellbogen	—	20,25
Vom Ellbogen zur Fingerspitze	—	23.16
Von der Mittellinie zur Fingerspitze (halbe Klafterweite)	—	52,18
Vom Akromion zur Fingerspitze	—	43.41
Höhe des oberen Schambeinrandes über der Standfläche	—	
Taillenumfang	—	46,85
Hüftumfang	—	55,0
Brustumfang	—	53,34
Exkursion des Brustumfanges beim Atmen	—	3,94
Abstand der Brustwarzen	—	12,11
Breite des Beckens	—	17,75

1) Es sind auch Wirbelsäulenmessungen durchgeführt worden, doch sehen wir zunächst hier von deren Veröffentlichung ab, ebenso von der Extremitätenmessung, wie sie das Gould'sche Schema vorschreibt.

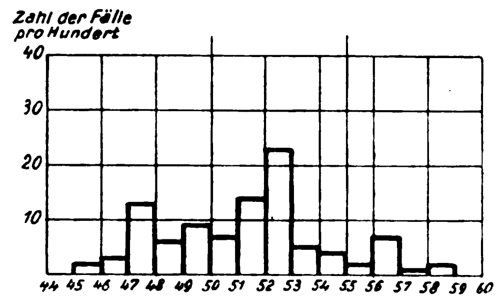


Zunächst haben wir als das Wesentlichste die Breitenentwicklung angesehen, und in dieser Beziehung als am wichtigsten den Brustumfang erwähnt. Um hierbei einen Vergleich verschiedener Körperlängen ermöglichen zu können, geben wir kurvenmässig die Werte für die Körperlängen 176/175, 170/169 und 166/165.

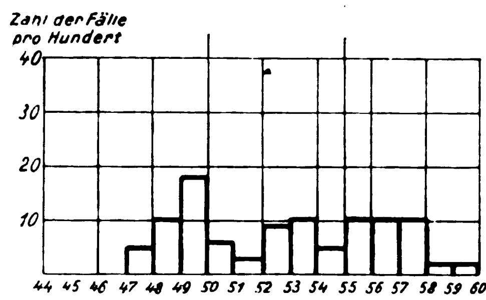
Kurve 3.



Proportioneller Brustumfang. Häufigkeit bei der Körperlänge 177/176 cm.
(Hochwuchs-Typus.)



Proportioneller Brustumfang. Häufigkeit bei der Körperlänge 170/169 cm.
(Mittelhochwuchs-Typus.)



Proportioneller Brustumfang. Häufigkeit bei der Körperlänge 166 165 cm.
(Kleinwuchs-Typus.)

Kurven an 21—24 jährigen Männern.

Wir haben nun weiter mit einer gewissen Willkür, indessen nicht ohne Berechtigung, die Männer mit verschiedenem proportionellem Brustumfang klassifiziert, indem wir Männer mit einem proportionellem Brustumfange unter 50 als engbrüstige, zwischen 50—55 als normalbrüstige, über 55 als breitbrüstige Typen bezeichnet haben. Die Berechtigung sehen wir nämlich erstens darin, dass die engbrüstigen Typen wirklich beim Anblick den Eindruck der Engbrüstigkeit erwecken, die breitbrüstigen den der breiten Brust, dass ferner, wie noch weiter gezeigt werden wird,

die erstere gegenüber dem Durchschnittsgewicht ein wesentliches Untergewicht, die weitbrüstigen dagegen ein Uebergewicht darbieten, mit anderen Worten, dass also durch den ersten Typ der „Schwache“, durch den letzten der „Starke“, durch den normalbrüstigen der Normaltypus ganz allgemein verkörpert wird.

Um nun den Vergleich für die verschiedenen Körperlängen zu ermöglichen, haben wir das Verhältnis der drei Typen in drei markanten Längengruppen zusammengestellt. Es ergibt sich dabei folgendes:

Bei einer Körperlänge von 177/176 cm sind 39 pCt. engbrüstig, 56 pCt. normalbrüstig und 5 pCt. weitbrüstig:

bei einer Körperlänge von 170/169 cm sind 35 pCt. engbrüstig, 53 pCt. normalbrüstig und 12 pCt. weitbrüstig:

bei einer Körperlänge von 166/165 cm sind 33 pCt. engbrüstig, 33 pCt. normalbrüstig und 34 pCt. weitbrüstig.

Mit anderen Worten, es existiert zunächst rund $^1/_3$ engbrüstiger Individuen, verteilt auf alle Körperlängen. Weitbrüstige Individuen finden sich zu einem geringen Grade auch bei langen Menschen; der grösste Teil (gleich $^1/_3$) findet sich dagegen bei dem Typus 166/165 (d. h. beim Kleinwuchs).

Auf einen wichtigen Punkt müssen wir hier noch hinweisen, nämlich das Alter. Diese Messungen (ebenso wie die Körpergewichtsmessungen) sind an 21—24 jährigen Männern ausgeführt.

Wir haben nun auch Messungen des Brustumfanges ausgeführt an Männern, die sich in höherem Alter befanden (zwischen 25—45 Jahren) vorzugsweise, um zu entscheiden, ob sich dieses Verhältnis bei zunehmendem Alter ändert. Da unser verwertbares Material allerdings nicht diesen Umfang hat, wie für die 25 jährigen, sind die Körperlängen 190/174, 173/167 und 166/155 in je eine Gruppe zusammengefasst.

Wir geben hier die kurvenmässige Darstellung und für die einzelnen Gruppen die summarischen relativen Werte:

Für die Körperlänge 190/174 finden sich bei 25—40 jährigen Männern:

28 pCt. engbrüstige Individuen,
56 „ normalbrüstige „ (mit relativ am meisten vertretener Gruppe des proportionellen Brustumfanges 50—52)
16 „ weitbrüstige „

für die Körperlänge 173/167 finden sich bei 25—40 jährigen Männern:

19 pCt. engbrüstige Individuen,
60 „ normalbrüstige „
21 „ weitbrüstige „

für die Körperlängen 166/155 finden sich bei 25—40 jährigen Männern:

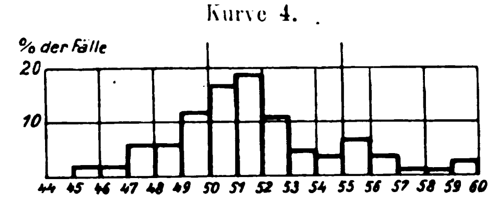
10 pCt. engbrüstige Individuen,
55 „ normalbrüstige „
35 „ weitbrüstige „

Vergleicht man diese Werte mit den bei 21—24 jährigen erhobenen, so ergibt sich eine wesentliche, durch das Alter bedingte Verschiebung, die am deutlichsten durch eine Gegenüberstellung gezeigt wird.

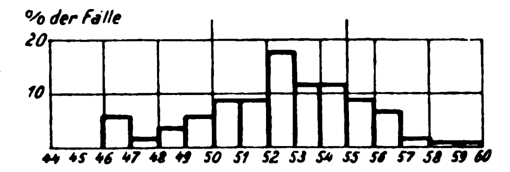


	21—24 jährig	Durchschnittlich 35 jährig (25—45)	Verschiebung um
a) Hochwuchs	Körperlänge 177/176 cm	Körperlänge 190/174 cm	
Engbrüstig. . . .	39 pCt.	28 pCt.	— 10 pCt.
Normalbrüstig. .	56 „	56 „	± 0
Weitbrüstig . . .	5 „	16 „	+ 11 „
b) Mittelwuchs	Körperlänge 170/169 cm	Körperlänge 173/167 cm	
Engbrüstig. . . .	35 pCt.	19 pCt.	— 16 pCt.
Normalbrüstig. .	93 „	60 „	+ 7 „
Weitbrüstig . . .	12 „	21 „	+ 9 „
c) Kleinwuchs	Körperlänge 166/165 cm	Körperlänge 166/165 cm	
Engbrüstig. . . .	33 pCt.	10 pCt.	— 23 pCt.
Normalbrüstig. .	33 „	55 „	+ 22 „
Weitbrüstig . . .	34 „	35 „	+ 1 „

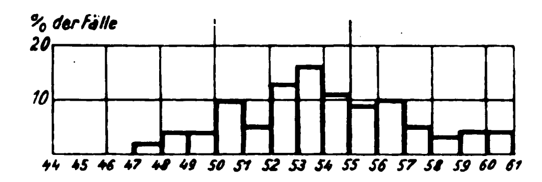
Kurve 4.



Proportioneller Brustumfang. Häufigkeit bei der Körperlänge 190/174.



Proportioneller Brustumfang. Häufigkeit bei der Körperlänge 173/167.



Proportioneller Brustumfang. Häufigkeit bei der Körperlänge 166/155.

Männer im Alter von 25—40 Jahren.

Es besagt das also, dass im Laufe der Entwicklung (von 25 bis durchschnittlich 35 Jahren) alle Gruppen eine Integration in die Breite erfahren, so dass die Zahl der engbrüstigen Individuen erheblich vermindert wird. Am geringsten wird so die Zahl der Engbrüstigen bei den kleinen Männern (166/65 und darunter), am grössten bei den langen Männern. Die Zahl der Normotypen wird schliesslich in allen drei Längengruppen gleich (55—60 pCt.); die Zahl der Weitbrüstigen wird doppelt (bzw. bleibt), am allergrössten bei den kleinen Männern. Von 25—35 Jahren ist die Entwicklung vom engbrüstigen Typ zum

normalbrüstigen bzw. weitbrüstigen am geringsten bei langen Männern (177/76), am grössten bei kleinen Männern (166/65). Man kann also resümieren, dass lange Männer (177/76) sich gegenüber den kleinen Männern im Durchschnitt durch eine geringere Integration in die Breite auszeichnen. Engbrüstige Individuen finden sich aber bei Individuen jeder Körperlänge, nur dass relativ die langen Individuen stärker zum engbrüstigen Typ hinneigen als die kleinen, die kleinen Typen stärker zum weitbrüstigen als die grossen. Zu einem gewissen Prozentsatz ist dabei die Engbrüstigkeit zur Normalbrüstigkeit bzw. die letztere zur Weitbrüstigkeit auch noch in späterer Zeit (von 25—45 Jahren) entwicklungsfähig; dieser Prozentsatz ist am grössten bei den kleinen Individuen.

Man wird sich die Frage vorlegen, ob dann die Integration in die Breite lediglich durch die Masse des Brustkorbes bestimmt werden kann, ob nicht etwa auch der Umfang der Taille und der Hüfte für die Beurteilung der Integration in die Breite herangezogen werden müssen; aus diesem Grunde haben wir proportionellen Taillenumfang und Hüftumfang mit dem Brustumfang in Beziehung gesetzt.

Vergleicht man zunächst den proportionellen Taillenumfang mit dem proportionellen Brustumfang, so zeigt sich ein Parallelismus insofern als sowohl bei eng-, normal- und weitbrüstigen Individuen aller drei Längengruppen durchschnittlich der proportionelle Taillenumfang um 7 grösser ist als der proportionelle Brustumfang! Es muss also im grossen Ganzen der Taillenumfang ebenso ein Massstab für die Breitenintegration sein wie der proportionelle Brustumfang; im einzelnen die Zahlenwerte hier anzufügen erübrigt sich um so eher, als die Schwankungen um diesen Wert keine sehr grossen sind, wenn auch Differenzen bis zu 13 bzw. 2 beobachtet wurden: die niedrigen Werte sind indessen nur bei den im Gewicht exzessiv schweren, d. h. fetteren, die höheren Abweichungen bei den im Gewicht niederen (sehr mageren) Individuen zu finden und das weist darauf hin, dass die Schwankungen zum grossen Teil durch das Fettpolster bedingt sind.

Anders verhält es sich mit dem proportionellen Hüftumfang: in dieser Beziehung besteht zum proportionellen Brustumfang kein Parallelismus. Es zeigt sich nämlich, dass für die Gruppe 190—174 cm Körperlänge bei einem proportionellen Brustumfang bis 50 durchschnittlich der proportionelle Hüftumfang um 1,9 den proportionellen Brustumfang überragt, bei einem proportionellen Brustumfang zwischen 50—55 ist der proportionelle Hüftumfang durchschnittlich um 0,55 kleiner als der proportionelle Brustumfang und bei einem proportionellen Brustumfang über 0,55 ist der proportionelle Hüftumfang um durchschnittlich 2,8 kleiner. Mit anderen Worten: je engbrüstiger das Individuum, um so mehr wächst der proportionelle Hüftumfang, je weitbrüstiger, um so mehr fällt er, es besteht also ein umgekehrtes Verhältnis beider.

Aehnlich liegen die Zahlen für die Körperlänge 173—167: bei engbrüstigen Individuen überschreitet der proportionelle Hüftumfang durchschnittlich um 1,0 den proportionellen Brustumfang, bei normalbrüstigen

Individuen bleibt er um 0,37 zurück, bei weitbrüstigen um 2,0; auch hier ein proportionelles Abfallen des Hüftumfanges gegenüber dem Brustumfang bei Weitbrüstigkeit!

Bei kleinen Individuen (166—153) finden wir als Durchschnittswerte, dass bei engbrüstigen Individuen der proportionelle Brustumfang um 0,74 hinter dem proportionellen Hüftumfang zurückbleibt, bei normalbrüstigen diesen um 0,48 überschreitet, bei weitbrüstigen um 2,7.

Zum Vergleiche der Gesamtwerte sei die Zahlenreihe der Durchschnittswerte zusammengestellt.

Körperlänge	Engbrüstige	Normalbrüstige	Weitbrüstige
190—174	+ 1,9	— 0,55	— 2,8
173—167	+ 1	— 0,37	— 2,0
166—153	+ 0,74	— 0,48	— 2,7

Die Uebersicht zeigt also die gleiche Gesetzmässigkeit für alle Gruppen und damit die Tatsache, dass proportioneller Brustumfang und proportioneller Hüftumfang nicht vollkommen parallel gehen, sondern in einem gewissen Sinne divergieren.

Wenn der proportionelle Brustumfang und der Hüftumfang in einem gewissen Umfange eine Divergenz aufweisen, so ist damit auch gesagt, dass, wenn der proportionelle Taillenumfang einen Parallelismus zum Brustumfang hat, er letzten Endes von diesem abhängiger als von dem Hüftumfang sein muss.

Damit wird die Bedeutung des proportionellen Brustumfanges ohne weiteres für die Beurteilung der Integrationsbreite anerkannt und es tritt die Bedeutung des proportionellen Hüftumfanges zurück, der nur in seinem Verhältnis zum proportionellen Brustumfang den einzelnen Typus (eng-, normal- oder weitbrüstig) aus den oben gezeigten Verhältniszahlen zu charakterisieren vermag.

Schliesslich haben wir noch die proportionelle Länge des Rumpfes zahlenmässig untersucht, um über folgende Verhältnisse Auskunft zu erlangen:

1. Welche proportionelle Länge zeigt der Rumpf (den wir als Distantia jugulo-pubica gemessen haben) bei den verschiedenen Längengruppen?
2. Welche proportionelle Länge zeigt er bei normal-, eng- und weitbrüstigen Individuen?

In beiden zeigt sich ein merkwürdig eindeutiges Resultat; es beträgt nämlich durchschnittlich bei Körperlänge 176/175, 170/169 und 166/165 diese proportionelle Rumpflänge 32—33, bei einer Schwankung von 30—35.

Das heisst, proportionell haben alle drei Längentypen gleiche Rumpflänge; dasselbe gilt von den eng- wie normal- und weitbrüstigen Individuen; alle drei Breitentypen zeigen durchschnittlich die gleichen proportionellen Rumpflängen!

Ueberblicken wir nun unser gesamtes Material, so werden wir in ihm zunächst eine Bestätigung dafür erblicken, was wir vorangeschickt haben: Die dreigipflige Kurve in der untersuchten Populationsgruppe der Körperlänge mag im gewissen Sinne eine Zufallskurve sein und als solche einer Gesetzmässigkeit im weiteren Umfange, z. B. für die Bevölkerung einer Provinz, eines Landes usw. entbehren. Als gesetzmässig muss aber die Mischung jeder einzelnen Längengruppe erachtet werden, die sich aus verschiedenen Breitentypen zusammensetzt, wobei die längeren Individuen relativ stärker zur Engbrüstigkeit neigen als die anderen Längengruppen, die kleineren relativ mehr zur Weitbrüstigkeit. Jede Längengruppe stellt sich also als eine Mischung eng-, normal-, weitbrüstiger Individuen heraus. Zur Charakterisierung dieser Typen ist die Feststellung des proportionellen Brustumfanges am zweckmässigsten. Jedes andere Breitenmass (proportioneller Taillenumfang bzw. proportioneller Hüftumfang) erscheint überflüssig. Ein proportioneller Brustumfang unter 50 charakterisiert den eng-, bis zu 55 den normal- und über 55 den weitbrüstigen Typus. Bei allen Breitentypen ist die Rumpflänge proportionell die gleiche, wie auch die Gesamtlänge sich verhalten möge.

Nach diesen Feststellungen wird die Frage des Körpergewichts von Interesse. Wie verhält sich dieses zur Längen- bzw. Breitenentwicklung des Individuums, die am einfachsten durch den proportionellen Brustumfang zum Ausdruck gebracht wird.

Zunächst haben wir die Körpergewichte in Beziehung zur Länge gebracht:

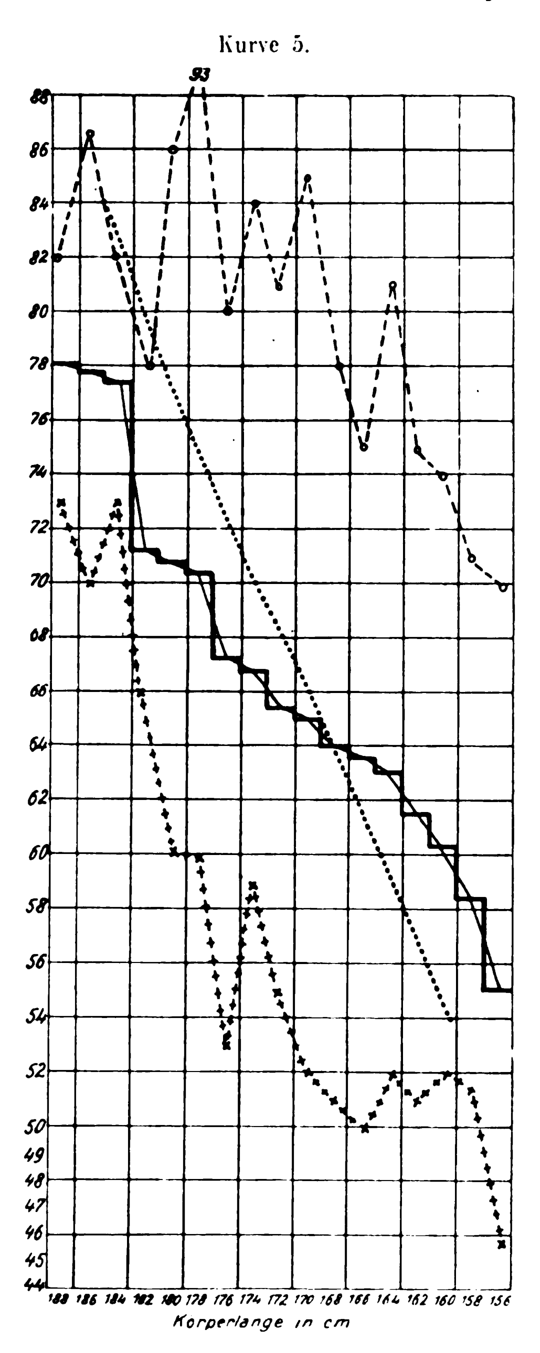
Körperlänge	Durchschnitts-gewicht kg	Grösste Abweichung	
		nach oben kg	nach unten kg
188—187	78	82	73
186—185	77,8	86,5	70
184—183	77,5	82	73
182—181	71,2	78	66
180—179	70,8	86	60
178—177	70,4	93	60
176—175	67,3	80	53
174—173	66,8	84	59
172—171	66,4	81	55
170—169	65,05	85	52
168—167	64	78	51
166—165	63,5	75	50
164—163	63	81	52
162—161	61,5	75	51
160—159	60,3	74	52
158—157	58,4	71	50,5
156—155	55	70	46,5
154—153	—	—	—
152—151	—	—	—
150—149	—	—	—
149—148	—	—	—
147—146	—	—	—
145—144	—	—	—

(Durchschnittsgewicht und exzessive Abweichungen des Durchschnittsgewichts bei Männern von durchschnittlich 25 Jahren [zwischen 22—28] an 1200 Beobachtungen.)



Die grösste Abweichung nach oben zeigt ebenso wie die grösste nach unten, wie gesetzmässig in den Körpergewichten jeder Körperlänge hohe Werte und niedrige Werte, d. h. exzessive + und — Variationen um den Mittelwert vorhanden sind und wie sowohl Mittelwerte wie Extremwerte eine mit den Längenwerten abfallende Kurve beschreiben, wenngleich die Kurve der Extremwerte (naturgemäss) nicht so regelmässig ist, wie die der Mittelwerte.

Kurve 5.



Durchschnittliche Körpergewichtskurve mit den dazu gehörigen Körperlängen (starke Linie).
Die punktierte Linie: Berechnete Idealkurve des „Normaltypus".
Die durch — — — bezeichnete Linie: Höchste Schwankung des Körpergewichts.
Die durch +++ bezeichnete Linie: Niedrigste Schwankung des Körpergewichts.

Der Uebersichtlichkeit wegen sind die Durchschnittswerte der Körpergewichte, ferner die Extremwerte nach oben und unten in eine Kurve eingetragen mit den dazu gehörigen Längenwerten. Die Durchschnittskurve beschreibt für die unteren Längenwerte einen nach oben konvexen Bogen, für die oberen Längenwerte einen nach unten konvexen Bogen. Das macht sie schon sehr schwer beurteilbar. Zur Auflösung sind wir von folgender Ueberlegung ausgegangen. In jeder Längengruppe stecken Individuen verschiedenen Typs, die wir nach der Breitenentwicklung als eng-, normal-, weitbrüstig bezeichnet haben. Rund zwei Drittel entfallen davon auf den normalbrüstigen Typ für jede Längengruppe. Wir untersuchen nun die Längengruppe von 170 cm; es ist eine solche Länge der wirkliche durchschnittliche Wert aller untersuchten Männer, also das Längenmittel. Aus dieser Länge beträgt das durchschnittliche Körpergewicht rund 65 kg; es liesse sich der Einwand machen, dass dieses durchschnittliche Körpergewicht durch Heterogenität des untersuchten Materials (was ja für alle Körperlängen gelten

muss) sich nicht mit dem wirklichen „Mittel" deckt, wie es beispielsweise die normalbrüstigen Individuen dieser Gruppe aufweisen. Aus diesem Grunde haben wir die normalbrüstigen Typen herausgenommen, gesondert untersucht und festgestellt, dass hier das Körpergewicht auch 65 kg im Mittel beträgt, ja noch mehr, dass gerade um die mittlere Breite herum die Individuen hier ein nur wenig von diesem Mittelwert abweichendes Körpergewicht aufweisen. Mit anderen Worten: für die Körperlänge 170/169 bedeutet 65 kg nicht nur Durchschnittsgewicht, sondern Mittelwert für das normalbrüstige Individuum. Prägnant ausgedrückt charakterisiert 170 cm Länge 65 kg Körpergewicht, das mittellange Individuum von normalbrüstigem Typus, oder den Normotypus. Unter der Voraussetzung des gleichen spezifischen Gewichts für alle gleich in die Breite entwickelten Männer von 25 Jahren können wir alle als dem Mittel-Normotypus ähnlich betrachten, wenn sie sich wie die dritten Potenzen an der hohen, d. h. der Körperlänge verhalten, wenn sie also die Formel erfüllen:

$$l = 170 \sqrt[3]{\frac{P}{65}} \text{ oder } P = \left(\frac{l}{170}\right)^3 . 65.$$

Von diesem Verhältnis ausgehend haben wir in die Körpergewichtskurve eine Kurve aller dem Mittel-Normotypus ähnlichen Individuen aller Längen eingezeichnet. Mit dieser fällt aber nur für 170/169 die durchschnittliche Körpergewichtskurve zusammen, in höheren Längenwerten weist die letztere zu niedere Werte, die niedrigen Längenwerte zu hohe Körpergewichtswerte auf. Durchschnittskurve und Normalkurve schneiden sich also. Die Ursache liegt nun nicht allein darin, dass in der Gruppe niederer Längen ein Plus von Weitbrüstigen steckt, in der Gruppe der grossen Längen eine geringe Zahl von Weitbrüstigen, sondern es fallen für die einzelnen Längenwerte auch die Normotypen-Körpergewichte nicht in die Gegend der konstruierten Normalkurve, sondern halten sich fast völlig an die Durchschnittskurve. Das besagt also, dass die kleinen Individuen relativ schwerer als die langen Individuen sind, was doch wohl in erster Linie mit Unterschieden im Knochenbau zusammenhängen mag. Es gibt also für alle Körperlängen keine auf eine Formel zu bringende Normalkurve. Soll man nun von einem Normalgewicht sprechen? Nach unserer Berechnung deckt sich das in jeder Längengruppe durchschnittliche Körpergewicht fast durchweg (annähernd) mit dem Körpergewicht, das man als Durchschnittswert für normalbrüstgie Typen findet. In diesem Sinne wäre das gefundene Durchschnittsgewicht für entsprechende Längen auch Normalgewicht. Dieses Normalgewicht hat nun in der Tat eine Bedeutung, es zeigt sich nämlich für jede Länge, dass weitbrüstige Individuen das Normalgewicht wesentlich überschreiten, engbrüstige Individuen wesentlich unterschreiten. Beispielsweise für die Gruppe 170/169 cm Länge haben die engbrüstigen Individuen Untergewichte, die weitbrüstigen Individuen Uebergewichte und für die Gruppe der normalbrüstigen Individuen mit proportionellem Brustumfang zwischen 50—54 finden sich, wenn wir Schwankungen von 64—66 kg als Normal-



gewicht bezeichnen, rund 66 pCt. Normalgewicht, 17 pCt. Untergewicht, 17 pCt. Uebergewicht; die Untergewichte liegen nach einem proportionellen Brustumfang von 50, die Uebergewichte bei einem nach 55 gerichteten zu. Man kann also sagen: Engbrüstige tendieren zu Untergewichten, Weitbrüstige zu Uebergewichten, Normalbrüstige zu Normalgewichten.

Eine Schwierigkeit besteht in der praktischen Bestimmung des Normalgewichts; unsere Durchschnittsgewichte können für Normalgewichte angesehen werden. Auf eine für alle Längen gültige Formel lassen sie sich aber nicht bringen; zudem muss ihre praktisch brauchbare Formel einfach sein und sofort von jedem Arzt aufgestellt werden können. So wird die Broca'sche Formel:

Das Normalgewicht (= in kg) = (Körperlänge in cm — 100) kg

am meisten bisher verwandt, weil sie am einfachsten bleibt; aber sie trifft nur zu für die Körperlängen 155—165; man kann sie aber leicht für höhere Körperlängen abändern:

Beispielsweise für die Körperlänge 165—175

$$Ng = (\text{Länge} - 105)\ \text{kg},$$

für die Körperlänge 185—175

$$Ng = (\text{Länge} - 110)\ \text{kg}.$$

Naturgemäss gibt diese Formel nur approximative Werte, sie hat aber ihre praktische Bedeutung eben darin, dass sie schnell die Charakterisierung der Individuums gestattet, zu genaueren Vergleichen ist die durchschnittliche Körpergewichtskurve heranzuziehen.

Es gelingt also zahlenmässig Individuen durch Länge, proportionellen Brustumfang und Körpergewicht zu charakterisieren, wobei die „Schwachen" Individuen als Engbrüstige, die „Starken" als Weitbrüstige, die Normalindividuen als Normalbrüstige gekennzeichnet werden. Eine Frage erhebt sich dabei sofort: ist der sog. Astheniker ein Typ für sich oder geht er in die Reihe der Engbrüstigen auf; ist er ein pathologischer Typ, gewissermassen der Repräsentant einer Familie, deren Eigenschaften als reine Linien vererbt werden, oder existieren fliessende Uebergänge?

Die Frage soll sofort beantwortet werden: der Astheniker ist eine (extreme) Habitusanomalie ohne scharfe Grenzen, denn er zeigt erstens in der allgemeinen Klassifikation Uebergänge und zweitens gibt es auch hier Entwicklungsmöglichkeiten.

Zuerst soll bewiesen werden, dass der Astheniker den Massen nach identisch ist mit dem Engbrüstigen.

Der Lennhoff'sche Index lautet:

$$\text{Index} = \frac{\text{distantia jugulo-pubica}}{\text{circumferentia abdominis}} \times 100$$

bei Atonikern ist er nach Lennhoff über 75.



Für alle Typen kann man die proportionelle Rumpflänge konstant als 33 (im Durchschnitt) setzen, dann wird die Lennhoff'sche Formel für proportionelle Taillenweite erfüllt, die nach der Formel

$$>75 = \frac{33 \times 100}{x}$$

eine proportionelle Taillenweite über 44 aufweist. Da nach unseren Messungen für alle Typen der proportionelle Taillenumfang um 7 dem proportionellen Brustumfang nachsteht, kann man auch sagen, dass der Lennhoff'sche Index bei allen Individuen mit einem proportionellen Brustumfange unter 50 erfüllt wird. Mit anderen Worten: die Astheniker gehören in die Gruppe der Engbrüstigen, oder sind, was eigentlich dasselbe sagt, identisch mit ihnen; aber es sind zu den Normalbrüstigen zahlenmässig alle Uebergänge geschaffen, es findet sich eine spätere (25—45 Jahre) Entwicklungsmöglichkeit und aus diesem Grunde ist der Typ, wenn man eine Populationsgruppe überblickt, nicht Repräsentant einer reinen Linie, sondern Unterentwicklungstyp, der allerdings, wie die Pathologie lehrt, als solches konstitutionell minderwertige und darum krankhafte Stigmata aufweist. Mit dem gleichen Recht wie der Astheniker als Typ gesondert betrachtet wird, verdiente auch der Weitbrüstige in seinen Merkmalen gewürdigt zu werden, wenn naturgemäss auch hier die minderwertigen Stigmata zurücktreten. Wir müssen also, von einer systematisch-klinischen Beurteilung aus, den Astheniker nicht mehr als ein „konstitutionelles Unikum" betrachten, sondern ihn unter dem Gesichtspunkte der Entwicklung zu beurteilen lernen. Zu dieser Frage sollen weitere Beiträge geliefert werden.



II.

Aus dem Korpslaboratorium eines Reservekorps.

Klinische und experimentelle Beiträge zur Klinik der Typhusschutzimpfung.

Von

Dr. **Arthur Mayer,**

dirig. Arzt der Friedrichstadt-Klinik für Lungenkranke zu Berlin, zurzeit im Felde.

(Hierzu Tafel I.)

I. Beeinflussung bestehender Krankheitzustände durch die Impfung.

Es gilt wohl jetzt nach so reichen Erfahrungen als eine allgemein anerkannte Tatsache, dass die Typhusimpfung, trotzdem sie mit dem Bilde eines leichtesten Typhus häufig so Vieles gemein hat, keine von den Schäden hinterlässt, wie sie auch bei ganz leichtem Typhus vorkommen, ja, dass sie in den weitaus meisten Fällen überhaupt ohne irgendwelche dauernde Schädigungen abläuft.

Die wenigen ernsteren Erkrankungen, die nach Typhusimpfungen beschrieben worden sind [Toenissen[1]), Ott[2])], sind so grosse Seltenheiten, dass sie praktisch nicht in Betracht kommen. Häufiger scheinen vorübergehende leichtere Erkrankungen vorzukommen; vor Allem ist mehrfach beobachtet worden, dass sich eben abgeheilte Prozesse wieder verschlimmern, und dass gewisse, bestehende Krankheitszustände ungünstig beeinflusst werden. Derartige Fälle sind besonders von Schlesinger[3]), Cahn-Bronner[4]), Dreyfuss[5]), Matko[6]), Bardach[7]), v. Dziembowski[8]), Koch[9]) beschrieben worden.

Aus eigenen Erfahrungen, die sich auf etwa 3000 Impfungen (mit ca. 9000 Einzelinjektionen) beziehen, kann ich über vereinzelte ähnliche Fälle berichten. Dabei waren diese unerwünschten Erkrankungen durchaus nicht von einer besonders lebhaften Impfreaktion abhängig. Mehrfach war es überhaupt nicht einmal zu fieberhaften Temperatursteigerungen gekommen. Aber selbst in den Fällen mit starker Reaktion nach einer Injektion entstand das Rezidiv, die Erkrankung, durchaus nicht immer im unmittelbaren Anschluss an diese Einspritzung, obgleich in der

1) Toenissen, Münchener med. Wochenschr. 1916. Nr. 13.
2) Ott, Kriegsärztl. Abend in Lille. Münchener med. Wochenschr. 1915. Nr. 1.
3) Schlesinger, Münchener med. Wochenschr. 1915. Nr. 13.
4) Cahn-Bronner, Med. Klin. 1915. Nr. 35.
5) Dreyfuss, Inaug.-Diss. Strassburg 1915.
6) Matko, Wiener med. Wochenschr. 1915. Nr. 34 u. 35.
7) Bardach, Münchener med. Wochenschr. 1915. Nr. 51.
8) v. Dziembowski, Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 45.
9) Koch, Med. Klin. 1916. Nr. 15.



Mehrzahl der Fälle ein derartiges Zusammentreffen zu beobachten war. Die zweite Injektion war fast immer die kritische; in einigen Fällen kam es auch nach der ersten Injektion zu derartigen Krankheitsbildern, niemals nach der dritten.

Verhältnismässig häufig war eine Exazerbation bei akuten und chronischen Bronchitiden. Der Husten und Auswurf nahm zu, die Rasselgeräusche, die schon fast ganz verschwunden waren, traten wieder lebhafter und ausgedehnter auf. Aehnliches ist von Cahn-Bronner und Dreyfuss beobachtet worden. Das Rezidiv klang stets nach ein paar Tagen ab.

Bei drei Soldaten mit Asthma bronchiale traten Anfälle, die seit Wochen ausgeblieben waren, auf, und zwar bei allen drei Leuten nach der zweiten Injektion. Aber nicht etwa unmittelbar nach der Einspritzung, sondern erst in der folgenden Nacht, in der auch die Temperatur ihr Maximum erreichte. Durch psychische Eindrücke wurde also wohl der Bronchospasmus nicht ausgelöst. Zwei dieser Asthmatiker waren junge Leute mit asthmatischem Habitus, enger oberer Apertur und ausgesprochener mechanischer Disposition. Der dritte Mann war ein etwas korpulenter Landsturmmann, der angab, wiederholt Gichtanfälle gehabt zu haben. Dass bei der Gicht gewissermassen als Anfallsäquivalent Asthmaanfälle mit charakteristisch gestörtem Stoffwechsel vorkommen, ja dass derartige Asthmanfälle mit typischer Purinstoffwechselkurve durch nukleinsaures Natron (oder durch Tuberkulin bei tuberkulösen Gichtikern), ja sogar bei der atypischen Gicht, ausgelöst werden können, ist bekannt[1]). Ob unter dem Einfluss des hohen Fiebers und der Dyspnoë, die dieser Landsturmmann hatte, der Asthmaanfall auch in Beziehungen zur Gicht stand, konnte leider nicht entschieden werden.

In 9 Fällen sah ich, dass alte Rheumatiker nach der Impfung eine lebhafte Steigerung ihrer alten Beschwerden hatten; dreimal waren auch die von jeher disponierten Gelenke deutlich gerötet und geschwollen. Immerhin sind wohl gerade rheumatische Exazerbationen oder Rezidive nicht häufig; sonst müssten sie wohl bei den vielen Rheumatikern der Truppe öfter beobachtet werden.

Kranke mit akuter oder chronischer Nephritis habe ich nicht geimpft, wohl aber Rekonvaleszenten, die nur noch nach Bewegungen kleine Mengen Eiweiss, aber keine Zylinder ausschieden. Ich hatte Gelegenheit 7 derartige Fälle genauer zu beobachten. Bei sämtlichen 7 Leuten, von denen 3 schon seit langer Zeit völlig eiweissfrei waren, traten Eiweissmengen bis zu 3 pM. auf. (Esbach). Zweimal fanden sich rote Blutkörperchen, viermal feingranulierte Zylinder. Nach einigen Tagen war das Eiweiss wieder verschwunden oder nur noch in Spuren nachweisbar. Bei zwei dieser Fälle hatte die Temperatur nach der Impfung nicht über 37,4° betragen. Andere Reaktionen hatten ganz gefehlt.

Diese Beobachtung legte die Untersuchung nahe, wie häufig von Nierengesunden nach der Typhusimpfung Eiweiss ausgeschieden wird,

1) Arthur Mayer, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 81. H. 5 u. 6. Zeitschr. f. Tuberk. 1914. Bd. 23. H. 3.



und ob die Albuminurie nach der Typhusimpfung in Beziehungen zum Fieber steht. Bei 100 Mann einer Kolonne habe ich systematische Untersuchungen angestellt, die folgendes ergaben: Von den 100 Leuten, die vor der Typhusimpfung — auch nach körperlicher Anstrengung — eiweissfreien Urin hatten, schieden nach der Impfung 17 Mann = 17 pCt. Eiweiss aus, 3 Mann schon nach der ersten Injektion von 0,5 ccm Impfstoff, 12 Mann nach der zweiten, 2 Mann erst nach der dritten Einspritzung. Der Eiweissgehalt schwankte von Spuren bis zu 1 pM. (Esbach). Rote Blutkörperchen fanden sich 6 mal, Zylinder (fast nur hyaline, nur vereinzelt auch feingranulierte) 4 mal, Nierenepithelien 6 mal. Die Eiweissausscheidung war in der Mehrzahl der Fälle flüchtig. 8 Tage nach der Impfung hatten nur noch 9 Mann, 14 Tage nach der Impfung nur noch 2 Mann, 3 Wochen nach der Impfung keiner mehr Eiweiss im Urin.

Ausser diesen 17 Leuten, bei denen sich sowohl im Morgen- als im Abendurin Eiweiss fand, waren noch 3 Fälle mit nur orthotischer Albuminurie bemerkenswert, die 8 Tage nach der Impfung verschwunden war. In allen drei Fällen wurden nur Eiweissmengen bis zu $^1/_2$ pM. (Esbach) bei aufrechter Stellung ausgeschieden.

Von diesen 17 Leuten mit echter und den 3 Leuten mit orthotischer Albuminurie hatten nur 8 Mann mit Fieber und schwereren Allgemeinerscheinungen reagiert. 4 weitere Leute hatten subfebrile Temperaturen, die übrigen 8 Mann gar keine Temperaturerhöhung. Die Albuminurie nach Typhusimpfung ist also wohl, wenigstens in der Mehrzahl der Fälle, keine febrile Albuminurie, wohl auch kaum auf rein toxische Ursache, sondern viel eher wohl auf eine Beeinflussung des Kreislaufes bei körperlich tätigen Geimpften zurückzuführen. Dafür scheint mir auch der Gegensatz zu sprechen, der zwischen diesen relativ häufigen Fällen von Albuminurie ohne Fieber und den Beobachtungen beim Abdominaltyphus besteht. Beim Abdominaltyphus kommt es sehr häufig zu einer febrilen Albuminurie, fast nie aber zu einer das hohe Fieber überdauernden Eiweissausscheidung (Schottmüller[1]), abgesehen natürlich von Fällen von akuter parenchymatöser Nephritis, die hier nicht in Betracht kommen. Wie die Eiweissausscheidung bei Typhuskranken nach der Periode des hohen Fiebers wäre, wenn sie nicht im Bett liegen würden, ist nicht bekannt. Aber es ist wohl anzunehmen, dass dann die Verhältnisse ebenso liegen würden, wie bei den arbeitenden Typhusgeimpften. Dass bei der Typhusimpfung in der Tat der Kreislauf häufig beeinflusst wird, werden weitere Mitteilungen zeigen.

Verhältnismässig häufig scheinen Exazerbationen und Rezidive bei Erkrankungen des Nervensystems zu sein. Dass Neurastheniker sich mit ihren mannigfaltigen Beschwerden — auch ohne nennenswerte Temperatursteigerung — besonders „krank“ fühlen, ist nicht weiter auffallend.

Eine besonders schwere Einwirkung auf einen Neurastheniker beschreibt Koch (l.c.) einen Fall, wie ich ihn auch ähnlich mehrfach gesehen habe.

1) Schottmüller, Die typhösen Erkrankungen im Handb. der inneren Med. von Mohr-Stähelin. Berlin 1911. Bd 1.



Wiederholt wurden hysterische Sensibilitätsstörungen, einmal sogar eine hysterische Kontraktur günstig beeinflusst; in zwei Fällen wurden aber auch hysterische Stigmata auffallend schwerer.

Ein Soldat, der nach einer schweren Verschüttung an einer Abasie nebst anderen hysterischen Störungen litt und schon sehr viel gebessert war, erlitt nach der Typhusimpfung einen schweren Rückfall.

Wie gross — nicht nur bei Neuropathen — die Wirkung der Verbalsuggestion gerade in dieser Beziehung sein kann, ist u. a. von Dreyfuss (l. c.) geschildert worden. Aehnliche Erfahrungen macht man ja bei jedem Impftermine.

Auch Neuralgien rezidivierten mehrfach; in einem Falle sah ich eine Ischias vorübergehend unmittelbar nach einer, im übrigen ganz reizlosen, Impfung rezidivieren.

Besonders auffallend war das Verhalten bei 4 Fällen von nervöser Pollakurie (wie man sie ja jetzt verhältnismässig häufig sieht). Alle 4 Fälle waren bedeutend gebessert, als die Impfung vorgenommen wurde. Bei drei Leuten rezidivierte die Pollakurie wieder sehr heftig, in einem Falle ohne irgendwelche anderen stärkeren Impfsymptome. Atropin brachte sofort Besserung. Auf den vierten Fall übte die Impfung keinen verschlechternden Einfluss. Bemerkenswert scheint mir hierbei auch zu sein, dass Atropin so rasch diese unerwünschte Nebenwirkung der Impfung beseitigte. Auf diese therapeutische Verwendung des Atropins wird weiter unten eingegangen werden.

II. Typhusschutzimpfung und Tuberkulose.

Einer besonderen Besprechung bedürfen die Beziehungen zwischen Typhusschutzimpfung und Tuberkulose.

In keinem Falle sah ich unter dem reichen Material einen nachteiligen Einfluss der Impfung auf den tuberkulösen Prozess, wie es G. Schröder[1]) angibt. Die Mehrzahl der geimpften Leichttuberkulösen — und solche kommen ja nur in Betracht — tun nach wie vor ihren Dienst und befinden sich objektiv und subjektiv gut. Auch bei vereinzelten Fällen von vorgeschrittener aktiver Tuberkulose, die ich zu sehen Gelegenheit hatte, habe ich niemals einen derartigen Zusammenhang feststellen können. Dagegen bestehen anderweitige sehr bemerkenswerte Beziehungen.

Bei zahlreichen Fällen, in denen ein Verdacht einer latenten Tuberkulose bestand, aber die Diagnose klinisch nicht gesichert war, ist die Typhusimpfung durchgeführt worden. Die Leute blieben dann aber doch — soweit sie nicht überhaupt unter ärztlicher Aufsicht standen — während der Impfung im Revier, oder wurden wenigstens von schwererem Dienst befreit.

Nach der Impfung wurden bei den Leuten, bei denen trotz längerer Beobachtung die Diagnose nicht gesichert war, probatorische Tuberkulininjektionen gemacht. In 42 Fällen war die Tuberkulose bis zu 5 mg Alttuberkulin positiv (Allgemein- und Herdreaktion), in 19 Fällen negativ.

1) G. Schröder, Zeitschr. f. Tuberk. 1915. Bd. 24.



Bei 31 dieser Leute — also in 77 pCt. aller auf Tuberkulin reagierenden Fälle — zeigte sich nun, dass auch bei der Typhusschutzimpfung eine Allgemein- und Herdreaktion auftrat, die ganz der späteren Tuberkulinreaktion glich.

Dass die Allgemeinreaktion bei der Typhusschutzimpfung genau so verlaufen kann, wie bei einer positiven Tuberkulinprobe ist bekannt und erklärlich. Es werden nur über die Zahl derartiger Reaktionen sehr verschiedene Angaben gemacht. Der Prozentsatz der fieberhaften Reaktionserscheinungen schwankt zwischen 4 pCt. und 24 pCt., und ist wohl zum Teil von der Verschiedenheit der verwandten Impfstoffe und den äusseren Verhältnissen, unter denen die Impfung vorgenommen wurde, abhängig [Cahn-Bronner[1])].

Aber was bisher nicht gewürdigt worden ist, scheint mir die theoretisch und klinisch wichtige Tatsache zu sein, dass auch eine Herdreaktion, die ganz der nach einer Tuberkulininjektion gleicht, nach der Typhusimpfung auftreten kann.

In der Literatur finde ich nur zwei kurze Angaben, die beide aus dem Festungslazarett XXX in Strassburg i. Els. stammen. Dreyfuss[2]) beschreibt einen Fall, bei dem nach der 2. Typhusimpfstoffeinspritzung unter Fieber an einer vorher suspekten Stelle der Lunge feinblasiges Rasseln auftrat. Die Eiweissreaktion im Sputum wurde stärker, und es fanden sich jetzt Tuberkelbazillen. In einer Anmerkung fügt Dreyfuss hinzu, dass sich auch Prof. Erich Meyer in der Strassburger kriegsärztlichen Vereinigung über gleiche Folgen nach der Typhusimpfung geäussert hat. Ferner gibt Cahn-Bronner an, dass man garnicht selten Herdreaktionen auf den Lungen Tuberkulöser findet, geradeso, als hätte man eine Tuberkulinprobe angestellt.

Die Herdreaktion bestand in 24 von mir beobachteten Fällen darin, dass über einer Spitze, die bis dahin suspekt, aber frei von Rasselgeräuschen war, mehr oder weniger reichliches feinblasiges Rasseln auftrat, und zwar 14 mal links, 10 mal rechts. In zwei weiteren Fällen war deutlich feinblasiges Rasseln über beiden Spitzen zu hören, über denen vorher nur ein verschärftes und verlängertes Exspirium zu hören gewesen war.

In einem Falle war unterhalb der linken Spina scapulae reichliches feinblasiges Rasseln entstanden. In vier anderen Fällen war lautes verschärftes, verlängertes Exspirium über der linken Spitze hörbar geworden. In drei von diesen 31 Fällen war auch ausser dem Rasseln eine deutliche Verkürzung, die vorher ganz bestimmt nicht bestanden hatte, nachweisbar.

Auf Schallverkürzungen hat Romberg[3]) bei der Tuberkulindiagnostik grösseren Wert als auf die auskultatorischen Befunde gelegt. In Ueber-

1) Cahn-Bronner, Med. Klinik. 1915. Nr. 35.

2) Dreyfuss, E., Ueber die klinische Begleiterscheinung der Typhusschutzimpfung. Inaug.-Diss. Strassburg 1915.

3) Romberg, Verhandl. des 27. Kongr. f. innere Medizin. 1910.



einstimmung mit Ritter, Otten, Walterhöfer, Stähelin[1]) u. a. kann ich diese Beobachtung nicht bestätigen. Deutliche Schallabschwächungen nach Tuberkulininjektionen fand ich, genau wie hier bei der Typhusimpfung, nur in sehr wenigen Fällen, und dann fast immer mit gleichzeitigem Rasseln oder zum mindesten verschärftem Exspirium.

Allgemein wurde von den Impflingen über Zunahme des Auswurfs geklagt; in acht Fällen, die im Revier genau beobachtet werden konnten, wurde auch eine Vermehrung, einmal von 40 ccm bis 280 ccm am Tage, festgestellt. In neun anderen Fällen trat nach der Impfung Auswurf auf, zum Teil recht erheblich, der vorher nicht bestanden hatte.

In den acht Fällen, die im Revier kontrolliert wurden, konnte eine zum Teil unerhebliche Zunahme des Eiweisses im Sputum beobachtet werden, was wohl nach der Meinung der meisten Autoren von diagnostischer Bedeutung ist[2]).

Für die quantitative Bestimmung des Eiweissgehaltes bedarf es besonderer Vorsichtsmassregeln, die beachtet worden sind. So ist es, wie aus den experimentellen Untersuchungen von Hempel-Jörgensen hervorgeht, ausserordentlich wichtig, wie das Sputum homogenisiert, wie es dann weiter behandelt und mit welcher Methode das Eiweiss quantitativ bestimmt wird. Ganz unzulässig ist die Bestimmung mit dem Esbach- oder Aufrecht-Albuminometer. Dagegen hat mir stets die kolorimetrische Methode von Claudius[3]), die auch von Emil Pfeiffer[4]) empfohlen wird, sehr gute Dienste geleistet[5]).

Der Eiweissgehalt stieg bei drei dieser Fälle von 0,2 pM. bis zu 3 pM., in zwei anderen bis 2,7 pM. Nach 4 oder 5 Tagen war der Eiweissgehalt stets wieder stark abgefallen.

Viermal wurden auch Tuberkelbazillen im Sputum gefunden, die vorher bei mehrfacher Untersuchung, auch nicht nach Anreicherung mit Antiformin, nicht vorhanden waren, und rasch mit sinkendem Sputum-Eiweiss wieder verschwanden.

In 1 pCt. der reagierenden Fälle erschienen also Tuberkelbazillen. Das ist ein etwas geringerer Prozentsatz als der, den ich nach Tuberkulininjektionen gefunden habe, wo etwa in 3 pCt. aller reagierenden Fälle Tuberkelbazillen auftraten.

Schliesslich wurde 8 mal Eiweiss im Urin nachgewiesen; meist nur wenig. Nur 2 mal waren es mehr als 2 pM. (Esbach). Ob es sich dabei um febrile Albuminurien, unspezifische toxische Reizungen oder Aufdeckung kleinster Tuberkulinherde in den Nieren, wie es nach

1) Ritter, J., Handb. d. Tuberk. von Brauer-Schröder. Bd. 1. Leipzig 1914. — Otten, Med. Klinik. 1910. — Walterhöfer, Beitr. z. Klinik d. Tuberk. Bd. 21. — Stähelin, Die Lungentuberkulose im Handb. der inneren Med. von Mohr und Stähelin. Berlin 1911.

2) Pindborg, Zeitschr. f. Tuberk. 1913. — Smolizanski, Thèse de Paris. 1911. — Lesieur et Pridly, Paris méd. 1911. — Schmitz, Med. Klinik. 1913.

3) Claudius, Münchener med. Wochenschr. 1913.

4) Pfeiffer, Berliner klin. Wochenschr. 1913.

5) Arthur Mayer, Beitr. z. Klinik d. Tuberk. 1913.



Tuberkulininjektionen nach den Beobachtungen von Ritter[1]), die ich durchaus bestätigen kann, vorkommt, lässt sich naturgemäss schwer entscheiden. Jedenfalls habe ich in sämtlichen acht Fällen bei wiederholter Untersuchung weder Zylinder noch Tuberkelbazillen gefunden. Zweimal waren auffallend grosse Mengen von weissen Blutkörperchen bemerkenswert.

In der Mehrzahl der Fälle entstand die Reaktion nach der zweiten Injektion, nur in sieben Fällen nach der ersten, und in zwei Fällen nach der dritten Injektion. Auch bei anderen Fällen habe ich, wie bereits erwähnt, die lebhaftesten Reaktionen nach der zweiten Injektion gesehen. Die Reaktionen traten selten vor Ablauf von 6 Stunden, stets innerhalb 48 Stunden auf. Also auch zeitlich entsprechen diese Typhusimpfstoffreaktionen denen nach Tuberkulineinspritzungen.

Das weitere Verhalten der Impflinge war genau so wie nach Tuberkulininjektionen. Mit der Allgemeinreaktion klang die Herdreaktion in 24 Stunden restlos ab. Irgend ein dauernder Schaden war in keinem Falle entstanden.

Dass etwa Tuberkelbazillen „mobilisiert" und in die Blutbahn geschwemmt worden sind, ist nach allem, was wir über diese Verhältnisse nach Tuberkulininjektionen wissen, ausgeschlossen [Arthur Mayer[2]), Möllers und Oehler[3]), Moewes[4])].

Bei keinem dieser Soldaten hat sich das Befinden unter dem Einfluss der Schutzimpfung irgendwie verschlechtert. Sämtliche 24 Leute waren nach der Impfung noch monatelang unter ärztlicher Beobachtung, zehn annähernd ein Jahr. Bei drei Leuten hat sich allerdings die Tuberkulose verschlechtert; aber es besteht keinerlei Zeichen dafür, dass für dieses natürliche Fortschreiten die Typhusschutzimpfung beschuldigt werden könnte. Die Mitteilung von G. Schröder[5]), der behauptet, dass von 62 geimpften Soldaten 46 nach der Impfung, und zwar 29 innerhalb von 4 Wochen erkrankten, dass also gewissermassen, die Typhusschutzimpfung aktivierend wirkt, kann jedenfalls durch diese Beobachtungen nicht bestätigt werden. Es gilt ja auch als allgemeine Erfahrung, dass der Typhus nicht als ein im besonderen Masse disponierendes Moment für die Entwicklung einer bis dahin latenten Tuberkulose angesehen wird, eine Anschauung, die durch eigene Fälle bestätigt und u. a. auch von Curschmann[6]) und Schottmüller[7]) vertreten wird. Dass die Typhusschutzimpfung andere Verhältnisse schaffen sollte, ist schon von vornherein nicht wahrscheinlich. Dagegen mag sehr wohl eine aktive Tuberkulose durch den

---

1) Ritter, l. c.

2) Arthur Mayer, Zeitschr. f. Tuberk. 1913.

3) Möllers und Oehler, Deutsche med. Wochenschr. 1916.

4) Moewes, Deutsche med. Wochenschr. 1915.

5) G. Schröder, l. c.

6) Curschmann, Unterleibstyphus in Nothnagel, Spec. Path. u. Ther.

7) Schottmüller, Die typhösen Erkrankungen im Handb. der inneren Med. von Mohr-Stähelin. Berlin 1911.



tiefen Eingriff in den allergischen Apparat, wie es die Typhusimpfung ist und sein muss — besonders wenn sie sich noch unmittelbar an eine Choleraschutzimpfung anschliesst, wie das häufig der Fall ist — in manchen Fällen ungünstig beeinflusst werden, obgleich ich auch zwei Fälle gesehen habe, bei denen ein allerdings leichter Abdominaltyphus durchaus nicht besonders verschlechternd auf eine bestehende Tuberkulose gewirkt hat. Immerhin würde wohl eine aktive Tuberkulose eine Kontraindikation gegen die Typhusschutzimpfung sein. Nicht nur wegen der Mehrbelastung des allergischen Apparates, sondern auch wegen der u. U. — wenn auch vielleicht nur vorrübergehenden — immerhin ungünstigen Ausdehnung bronchitischer Herde. Denn dass es nach einer Typhusschutzimpfung zu einer Exazerbation einer bestehenden Bronchitis kommen kann, ist von mir bereits berichtet worden. Natürlich kann auch sehr wohl ein unabhängiges Zusammentreffen von Schutzimpfung und Fortschreiten einer tuberkulösen Erkrankung vorkommen. Dass unter den Tuberkulösen, die sich naturgemäss in einer Riesenarmee finden, vereinzelte progrediente Phthisen sind, ist selbstverständlich, und da alle Soldaten geimpft werden, eine zufällige Koinzidenz ein Ereignis, das eigentlich gar nicht so selten sein kann.

Auf der anderen Seite standen nun 19 Fälle mit den gleichen suspekten Lungensymptomen, bei denen die Tuberkulinreaktion durchaus negativ war. Bei diesen Leuten war auch die vorübergehende Typhusimpfung ohne Fieber, Allgemeinreaktion und Lungenherdreaktion verlaufen.

In all diesen Fällen bestehen also zwei gesetzmässige Beziehungen:

1. Es kam nur zur Herdreaktion an der Lunge nach der Typhusimpfung, wenn auch die später folgende Tuberkulinprobe positiv war.

2. Eine Herdreaktion an den Lungen nach einer Typhusschutzstoffinjektion trat nur bei gleichzeitiger Allgemeinreaktion (Fieber) auf.

Ob nach Typhusimpfungen auch Heerdreaktionen ohne Allgemeinreaktionen vorkommen können — was ja bei den von mir beobachteten Leuten nicht der Fall war — ist auch aus theoretischen Ueberlegungen kaum anzunehmen. Nach diagnostischer Tuberkulininjektion kommt das ja bisweilen, wenn auch selten, vor.

Es ist nun bemerkenswert, dass die Tuberkulinprobe, die nach der Typhusimpfung angestellt wurde, auch bei den Leuten, die auf die Typhusinjektion in der beschriebenen Weise reagiert hatten, keinen besonderen Verlauf darbot. Alle Störungen klangen, ohne besonders heftig gewesen zu sein und Schädigungen zu hinterlassen, in der üblichen Weise ab. Allerdings lagen zwischen Typhusimpfstoff und Tuberkulininjektion immer 2—3 Wochen, z. T. noch mehr. Ob eine Tuberkulininjektion im unmittelbaren Anschluss an eine reaktionsreiche Typhusimpfung bei Tuberkulösen ebenso harmlos verläuft, kann ich nicht entscheiden, da ich die Leute nicht diesem möglicherweise nicht ganz ungefährlichen Experimente aussetzen wollte.

Es fragt sich nun, ob die Verhältnisse ebenso liegen, wenn die Reihenfolge beider Injektionen umgekehrt wird, d. h. wenn erst Tuberkulin und später Typhusimpfstoff gespritzt wird. Das ist indessen nicht der Fall. Eine durch Tuberkulin gesetzte Herdreaktion liess sich bei



einer darauffolgenden Typhusimpfung nur in viel weniger Fällen, im Ganzen nur in 20 pCt., beobachten. Dabei zeigte sich, dass die Reaktion immer negativ war, wenn die Typhusimpfung der Tuberkulinprobe verhältnismässig schnell folgte.

Bei 10 Soldaten, bei denen zwischen beiden Injektionen nur ein Intervall von 14 Tagen lag, war, obgleich die Tuberkulinprobe bei allen positiv war, die darauf folgende Typhusinjektion ohne eine Spur von Herdreaktion. Auch die Allgemeinreaktion verlief bei diesen Leuten auffallend milde. Es kam nur einmal zu einer Temperatursteigerung über 38°. Dieses Verhalten kann kaum zufällig sein, denn unter diesen Leuten befanden sich 6 Soldaten, die vor $^1/_2$ Jahre bei umgekehrter Versuchsanordnung deutlich auf Typhusimpfstoff mit Allgemein- und Herdreaktion reagiert hatten und auch, als später die Typhusimpfung zum dritten Male gemacht wurde, wieder mit sicherer Herdreaktion reagierten. Bei der zweiten Typhusimpfung, der 14 Tage vorher die Tuberkulinprobe vorangegangen war, kam es zu keiner Herdreaktion.

Das Intervall zwischen beiden Impfungen scheint mindestens 3 Wochen betragen zu müssen, wenn es wenigstens in einigen Fällen zu einer Herdreaktion auf Typhusimpfstoff kommen soll. Aber auch dann sind, wie gesagt, nur einige Fälle von denen positiv, die bei umgekehrter Reihenfolge auf Typhusimpfstoff mit Herdreaktion reagiert hatten.

Zusammengefasst heisst das also: In 77 pCt. aller Fälle, die auf die subkutane Tuberkulinprobe positiv reagieren, konnte dieselbe Reaktion durch Typhusimpfstoff ausgelöst werden, wenn die Typhusimpfung vor der Tuberkulinprobe stattfand. Folgte aber die Typhusimpfung der Tuberkulinprobe, so kann es, wenn das Intervall zwischen beiden Impfungen kürzer als etwa 3 Wochen war, nicht zu einer derartigen Reaktion auf Typhusimpfstoff; wenn das Intervall länger war, nur in 20 pCt. aller auf Tuberkulin reagierenden Fälle.

Man könnte in diesen Beobachtungen einen neuen Beweis für die alte, früher lebhaft diskutierte, Behauptung sehen, dass die Tuberkulinwirkung überhaupt nicht spezifisch und nur eine Albumosen- (Krehl, Matthes) oder Proteinwirkung ist (Hüppe, Römer, Klemperer). Mir scheinen indessen gerade diese Beobachtungen für die Spezifität zu sprechen. Jede allergische Reaktion ist eben nur quantitativ spezifisch, Zwischen dem Effekt der Typhus- und Tuberkulinimpfung bestehen aber sehr erhebliche quantitative Unterschiede. Zunächst ist die Herdreaktion — und auf diese kommt es nur an — durch Typhusimpfstoff bei sehr viel weniger Menschen mit einem sicheren tuberkulösen Herd als durch Tuberkulin auszulösen und dann auch nur mit sehr viel grösseren Dosen. Mit so kleinen Mengen, wie bei der Tuberkulindiagnostik gearbeitet wird, kann man, wie ich mich wiederholt überzeugt habe, keinerlei Reaktionen auslösen. Es kommt fast nie zu Temperatursteigerungen, niemals zur Produktion von Agglutininen.

Dass es nach sehr kleinen Dosen zu Temperaturerhöhungen kommen kann, beweist gar nicht, dass diese kleinen Dosen spezifisch wirksam sind. Auch nach der Injektion von destilliertem Wasser, ja bei einer



Injectio vacua, kommt es ja u. U. bei Neuropathikern zu Temperatursteigerungen.

Dass ein gewisser Schwellenwert besteht, hinter dem erst diese Tuberkulinähnliche Reaktion ausgelöst wird, zeigen die Versuche von Lüdke und Sturm[1]) mit Typhusbazillenextrakt. Der Extrakt erwies sich bei Tuberkulösen mit sicherer positiver Tuberkulinreaktion in 10 Fällen völlig wirkungslos, in 2 Fällen wurde nach der Injektion von 50 mg, bei weiteren 2 Patienten nach einer Einspritzung von 100 mg eine nur geringgradige Allgemeinreaktion festgestellt, ohne dass jemals eine Herdreaktion zustande kam. Bei der Typhusschutzimpfung werden ja nun sehr viel grössere Dosen eingespritzt, bei der ersten Injektion 500 mg, bei der zweiten und dritten je 1000 mg.

Ferner spricht gegen die Annahme, aus diesen Versuchen, die prinzipielle spezifische Bedeutung des Tuberkulins herabzusetzen, dass die Injektion so kleiner Tuberkulinmengen trotz der vorangegangenen Injektion so grosser Typhusimpfstoffmengen durchaus wirksam war, was sicher nicht der Fall wäre, wenn zwischen Tuberkulin- und Typhusimpfstoffwirkung innigere Beziehungen beständen. Nun könnte man allerdings sagen, dass möglicherweise die Zahl der positiven Tuberkulinreaktionen grösser wäre, wenn die Leute nicht mit Typhusimpfstoff vorbehandelt worden wären, d. h. also gewissermassen durch die Typhusimpfung die darauf folgende Tuberkulinprobe gehemmt würde. Dass eine derartige Hemmung bei der kutanen Reaktion in der Tat besteht, wird in einer späteren Mitteilung gezeigt werden. Bei der subkutanen Reaktion liegen die Verhältnisse jedenfalls nicht so, denn es zeigte sich stets, dass Leute, die negative Tuberkulinreaktionen nach Vorbehandlung mit Typhusimpfstoff hatten, auch nach 6—7 Monaten nicht auf Tuberkulin reagierten, also tatsächlich praktisch tuberkulosefrei waren.

Ferner besteht darin ein charakteristischer Unterschied zwischen der Tuberkulin- und Typhusreaktion, dass die Herdreaktion sich nach einer kurzfolgenden Injektion mit der gleichen Dosis Tuberkulin wiederholen lässt; bei der Typhusimpfung kommt es aber niemals zu einer Wiederholung der Herdreaktion nach Injektion der gleichen Menge Impfstoff.

Ich stelle mir den Zusammenhang dieser Erscheinungen so vor: Durch die Tuberkulininjektion ist bei Leuten mit tuberkulösen Herden der allergische Apparat völlig in Anspruch genommen. Die folgende Typhusimpfung kann ihn zunächst nicht mehr in vollem Umfange alarmieren, und ihn erst wieder nach Wochen, wenn die Tuberkulinwirkung abgeklungen ist, in allen Funktionen betätigen. Bei der umgekehrten Versuchsanordnung dagegen ist der Verbrauch von unspezifischen Antistoffen sehr gering; die Typhusschutzimpfung zieht nur wenige Tuberkulinantistoffe in ihre Reaktionskreise mit hinein — und die darauf folgende Tuberkulinreaktion wird nicht behindert.

Die Beeinflussung tuberkulöser Herde durch die Typhusimpfung ist also zwar in einigen Fällen vorhanden, aber offenbar ganz oberflächlich und nicht spezifisch.

1) Lüdke und Sturm, Münchener med. Wochenschr. 1912.



Dabei ist es durchaus nicht ausgemacht, ob die „Mitreaktion" tuberkulöse Antistoffe durch die Endotoxine der Typhusbazillen oder durch die unspezifischen Eiweissstoffe im Impfstoff ausgelöst wird. Gegen den Einwand, dass auch beim Tuberkulin Albumosen oder Proteine die charakteristischen Reaktionen machen, ist u. a. mit Recht geltend gemacht worden, dass, um nur Fieber zu erzeugen, weit grössere Mengen von Albumosen notwendig sind, als bei der Tuberkulinprobe injiziert wird, ganz abgesehen davon, dass es auch ungeklärt bleibt, warum gerade bei Tuberkulösen, nie aber bei Gesunden ähnliche Reaktionen durch gleiche Mengen Albumosen ausgelöst werden.

„Wenn man annimmt", sagt J. Ritter[1]), „dass im Tuberkulin 20 pCt. Albumosen enthalten sind, so würde man bei den üblichen Reaktionsgaben 0,125, 0,5, 1 und 2 mg einspritzen, während Weihrauch und Matthes Albumosenreaktion bei 20 mg hatten". Dazu kommt, dass überhaupt mehrfach berichtet wird, dass durch Einspritzungen von Albumosen gar keine Herd- oder Allgemeinreaktionen ausgelöst werden können [Deist[2])] und dass, wie Lüdke und Sturm zeigten, Produkte aus ganz anderen Bakterien in gleichen, selbst grösseren, Dosen keinerlei Reaktionen bei Tuberkulösen hervorriefen[3]). Ob beim Typhusimpfstoff, der, wie er jetzt verwandt wird, wohl auch sehr eiweissarm ist, die Verhältnisse ebenso liegen, kann ich nicht entscheiden.

Der Umstand, dass die Typhusimpfung bei tuberkulinisierten Tuberkulösen keine, oder nach längerem Intervall nur bisweilen Herdreaktionen auslöst, während die Herdreaktion bei nicht mit Tuberkulin Vorbehandelten so viel häufiger ist, legt die Vermutung nahe, dass die Typhusimpfung bei Menschen, die mit der Immunisierung gegen andere chronische Infektionen in Anspruch genommen sind, an ihrer vollen Wirksamkeit behindert wird.

Das schliesst natürlich nicht aus, dass bei gleichzeitiger aktiver, künstlicher Immunisierung mit zwei verschiedenen Antigenen, z. B. Typhus- und Choleraimpfung die Verhältnisse anders liegen können, ja dass es sogar, wie Wassermann[4]) annimmt, zu einer Summation der Reaktion kommen kann.

Für diese Annahme sprechen auch andere klinische Symptome bei der Typhusschutzimpfung Tuberkulöser.

Zunächst das Verhalten der Agglutination.

Nach meinen Erfahrungen lassen sich weder in Bezug auf die Höhe des Titers noch auf die Dauer der Agglutination irgendwelche Schwellenwerte mit Sicherheit angeben. Welches Schema man auch zu finden glaubt, immer gibt es einen so grossen Prozentsatz von Ausnahmefällen, dass jede Einteilung immer wieder praktisch unbrauchbar wird. Die individuelle Schwankung ist eben ausserordentlich gross (Hage und Korff-Petersen[5]). Wenn ich auch zugebe, dass im allgemeinen der

1) J. Ritter, Hdb. d. Tuberk. v. Bräuer, Schröder, Blumenfeld. Leipzig 1914.
2) Deist, Beitrag z. Klin. f. Tuberk. Bd. 23.
3) Lüdke und Sturm, Münchener med. Wochenschr. 1912.
4) A. Wassermann, Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1915. Nr. 3.
5) Hage und Korff-Petersen, Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 45.



Titer am Ende des dritten Monats nach der Impfung häufig rasch sinkt, so kann ich doch andrerseits nicht die Erfahrung von Cahn-Bronner[1]) bestätigen, dass mit dem 85. Tage ganz plötzlich ein grosser Prozentsatz der Fälle überhaupt nicht mehr agglutiniert, während vor dem 85. Tage alle Fälle agglutinieren. Ich habe die Agglutinationskurven von 30 Gesunden verfolgt und habe darunter 2 Leute gefunden, die 4 Wochen nach der Impfung überhaupt nicht mehr agglutinierten. Das Bemerkenswerte war, dass sich auch 6 Monate später nach der 2. Typhusimpfung dieselbe mangelnde Agglutination sehr bald wieder zeigte. Zwei andere agglutinierten nicht mehr nach 8 Wochen. Andrerseits agglutinierten 17 Mann = 51 pCt. noch nach 3 Monaten 1:200, 10 Mann = 33 pCt. noch mit 1:400, Zahlen, die übrigens in dieser Beziehung ganz mit denen von Cahn-Bronner übereinstimmen. Im Gegensatz zu Cahn-Bronner fanden sich aber noch nach 6 Monaten 8 Mann = 27 pCt., die 1:400 agglutinierten. Aehnliches teilen auch Hage und Korff-Petersen mit, die bei einem vor 4 Wochen Geimpften überhaupt keine Agglutination, bei einem Anderen nach 5 Monaten noch einen Titer von 1 : 800, bei einem Weiteren nach 9 Monaten sogar noch 1 : 400 fanden.

Trotz aller derartigen, weitgehenden, Schwankungen in der Höhe des Agglutinationstiters und in der Dauer der Agglutination liess sich bei Tuberkulösen ein abweichendes Verhalten nachweisen.

Die folgende Tabelle gibt die Zahl von 9 Lungentuberkulösen. Sie befanden sich sämtlich im Initialstadium. Grössere physikalisch nachweisbare Einschmelzungsprozesse fanden sich bei keinem der Leute.

Tabelle 1.

Tage nach der Impfung	1 : 50	1 : 100	1 : 200	1 : 400	1 : 800
8	9	9	7	5	—
30	9	9	4	3	—
60	9	9	3	3	—
90	9	9	2	1	—
120	9	6	1	—	—
180	7	5	—	—	—

Aus der Tabelle geht hervor, dass der Agglutinationstiter auffallend niedrig ist und sehr stark abfällt. Während bei den von mir untersuchten Gesunden 8 Tage nach der Impfung 33 pCt. einen Titer von 1 : 800 hatten, war die Agglutination bei den Tuberkulösen in keinem Falle so stark. Schon nach 1 Monat hatten ferner nur noch 3 Mann = 33 pCt. einen Titer von 1 : 400, während ich bei Gesunden 52 pCt. fand. Nach 3 Monaten hatte nur noch 1 Mann = 11 pCt. einen Titer von 1 : 400, und nur 2 Mann = 22 pCt. einen Titer von 1 : 200, während ich bei Gesunden noch bei 51 pCt. einen Titer von 1 : 200 fand. Nach 6 Monaten agglutinierte überhaupt keiner mehr höher als 1 : 100.

Bei Tuberkulösen ist also der Agglutinationstiter auffallend niedrig und sinkt überdies sehr rasch.

1) Cahn-Bronner, l. c.



Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen hat Cahn-Bronner häufig bei Tuberkulösen einen Titer gefunden, der höher war und sich länger hielt. Genauere Angaben werden nicht von Cahn-Bronner gemacht. Er bezieht sich aber auf Krenker[1]), der sah, dass gelegentlich das Serum Tuberkulöser Typhusbazillen in mässigem Grade — nie über 1 : 100 — agglutinierte. Diese Krenker'schen Beobachtungen kann ich, wie ich an andrer Stelle mitgeteilt habe, bestätigen: Es kommt in der Tat vor, dass das Serum Tuberkulöser, die nie Typhus gehabt haben, Typhusbazillen agglutiniert. Ich habe allerdings als höchsten Titer nur einmal einen Wert von 1 : 100, mehrmals 1 : 50 gefunden. Aber eine Beziehung zwischen dieser Tatsache und dem Ablauf der Agglutination nach der Typhusimpfung, bei der so grosse Mengen spezifischer Antistoffe produziert werden, dass kleine Mengen von Mitagglutinen nicht mehr in Betracht kommen, scheint mir kaum zu bestehen.

Die Beeinflussung des Agglutinationstiters ist aber noch viel stärker, wenn auf die Typhusimpfung Tuberkulininjektionen folgen und es zu positiver Herdreaktion kommt. Während bei Gesunden mit negativer Tuberkulinprobe die Agglutination vollkommen unbehindert ist und sich in Höhe und Dauer keineswegs von den normalen Verhältnissen unterscheidet, wie ich mich mehrfach überzeugt habe, wird die Agglutination bei der positiven Tuberkulinreaktion deutlich gehemmt.

Bei 10 Tuberkulösen war diese Erscheinung 8 mal zu beobachten; bei einem 9. kam sie wohl deswegen nicht zur Geltung, weil der Titer von Anfang an sehr niedrig (1 : 100) war. Bei dem 10. Falle fehlte sie merkwürdigerweise trotz höheren Anfangstiters.

Die folgende Tabelle zeigt an drei Beispielen die Hemmung der Agglutination nach einer positiven Tuberkulininjektion.

Tabelle 2.

1. Fall. H. St.

Vor der Impfung	—	Agglutinationstiter	0
3 Tage nach der 1. Injektion	—	"	1:400
3 " " " 2. "	—	"	1:400
3 " " " 3. "	—	"	1:800
14 " " " 3. "	—	"	1:800
21 " " " 3. "	Reaktion auf 5 mg Tub.	"	1:200
28 " " " 3. "	—	"	1:100

2. Fall. E. K.

Vor der Impfung	—	Agglutinationstiter	1:10
3 Tage nach der 1. Injektion	—	"	1:200
3 " " " 2. "	—	"	1:400
3 " " " 3. "	—	"	1:400
14 " " " 3. "	—	"	1:400
21 " " " 3. "	Reaktion auf 2 mg Tub.	"	1:100
28 " " " 3. "	—	"	1:50

1) Krenker, Münchener med. Wochenschr. 1915. Nr. 20.



3. Fall. R. M.

		Agglutinationstiter
Vor der Impfung	—	0
3 Tage nach der 1. Injektion	—	„ 1:800
3 „ „ „ 2. „	—	„ 1:1600
3 „ „ „ 3. „	—	„ 1:1600
14 „ „ „ 3. „	—	„ 1:800
21 „ „ „ 3. „	Reaktion auf 2 mg Tub.	„ 1:200
28 „ „ „ 3. „	—	„ 1:100

Der rasche Absturz nach den positiven Tuberkulinreaktionen kann nicht mit dem normalen Absinken des Titers verglichen werden, der wohl kaum 21 Tage nach der Impfung in diesem Maasse abnimmt. Er steht, da er sich fast in allen Fällen wiederholt, wohl zweifellos in einem Zusammenhang mit der Tuberkulinreaktion.

Noch eindeutiger wird dieser Absturz bei den Fällen, die auf Typhusimpfstoff wie auf Tuberkulin mit einer Herdreaktion reagiert haben.

Tabelle 3.

1. Fall. O. P.

		Agglutinationstiter
Vor der Impfung	—	1:10
3 Tage nach der 1. Injektion	—	„ 1:400
3 „ „ „ 2. „	Hohes Fieber. Herdreaktion!	„ 1:200
3 „ „ „ 3. „	—	„ 1:400
14 „ „ „ 3. „	—	„ 1:400

2. Fall. M. R.

		Agglutinationstiter
Vor der Impfung	—	0
3 Tage nach der 1. Injektion	—	„ 1:800
3 „ „ „ 2. „	Hohes Fieber. Herdreaktion!	„ 1:200
3 „ „ „ 3. „	—	„ 1:800
14 „ „ „ 3. „	—	„ 1:800

3. Fall. A. B.

		Agglutinationstiter
Vor der Impfung	—	1:10
3 Tage nach der 1. Injektion	—	„ 1:400
3 „ „ „ 2. „	Hohes Fieber. Herdreaktion!	„ 1:100
3 „ „ „ 3. „	—	„ 1:400
14 „ „ „ 3. „	—	„ 1:200

Der Titer sinkt also jedesmal nach der zweiten Injektion, bei der es zur Herdreaktion gekommen war. Bei der dritten Injektion, bei der es in charakteristischer Weise nicht wieder zur Herdreaktion kommt, steigt der Titer wieder. Die zweite Impfung mit Herdreaktion hemmt also deutlich die Agglutination. Allerdings sah ich auch in dieser Gruppe von 12 Leuten 6, bei denen der Titer nicht sank. Aber die Hemmung zeigte sich doch deutlich darin, dass er nicht stieg, während er nach der dritten Injektion höher wurde.

Eine dritte Gruppe umfasst schliesslich Leute, bei denen die Tuberkulinprobe positiv war, und bei denen nach 4 Wochen die Typhusimpfung vorgenommen wurde. In einem Falle kam es, wie oben beschrieben,



bei der Typhusimpfung zu einer Herdreaktion. Auch hier war die Agglutination gehemmt. Bei den 5 anderen Leuten, die nicht mit einer Herdreaktion auf die Typhusimpfung reagiert hatten, verlief auch die Agglutinationskurve ohne jede Hemmung. Das zeigen zwei Beispiele der Tabelle 4.

Tabelle 4.

1. Fall. O. N.

Vor der Impfung	Herdreaktion auf Tub.!	Agglutinationstiter	1:10
3 Tage nach der 1. Injektion	—	„	1:800
3 „ „ „ 2. „	—	„	1:1600
3 „ „ „ 3. „	—	„	1:1600
14 „ „ „ 3. „	—	„	1:800

2. Fall. M. S.

Vor der Impfung	Herdreaktion auf Tub.!	Agglutinationstiter	0
3 Tage nach der 1. Injektion	—	„	1:400
3 „ „ „ 2. „	—	„	1:800
3 „ „ „ 3. „	—	„	1:800
14 „ „ „ 3. „	—	„	1:800

Wenn die Höhe der Agglutination auch nicht ein unbedingt sicherer Indikator für den Ablauf der Immunität ist, so wird man immerhin aus einer derartigen gesetzmässigen Hemmung der Agglutination auch eine gewisse Störung in der Immunisierung folgern können.

Einen weiteren Beweis ergab die Untersuchung des Blutbildes bei gesunden Typhusgeimpften und tuberkulösen mit Tuberkulin vorbehandelten Geimpften.

Nach Typhusimpfungen wird bekanntlich das Blutbild mehrfach beeinflusst. Untersuchungen von Lipp[1]), Stieve[2]), Römer[3]), Dreyfuss[4]), Hage-Korff-Petersen[5]), Schneider[6]), Ziersch[7]), Ickert[8]) u. a. haben übereinstimmend gezeigt, dass zunächst eine, wenige Tage dauernde, manchmal ganz flüchtige Leukozytose, die hauptsächlich durch ein Ansteigen der neutrophilen Leukozyten bedingt wird, entsteht. Sehr bald tritt aber eine starke Leukopenie auf, und zwar auf Kosten der Neutrophilen, während die Lymphozyten zunehmen, die an Zahl die Neutrophilen übertreffen können. Das Bild ist gewöhnlich nach der zweiten Injektion am deutlichsten, während sich das Blutbild nach der dritten Injektion schnell der Norm nähert (Hage und Korff-Petersen). Nach Lipp stellt es sich schon etwa 3 Tage nach der zweiten Injektion wieder her und wird durch die dritte nicht mehr verändert. Stieve gibt an, dass sich das normale Blutbild etwa vom 20.—26. Tage nach der ersten Injektion

1) Lipp, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1915.
2) Stieve, Beiträge z. Klin. d. Infekt.-Krankh. 1915.
3) Römer, Münchener med. Wochenschr. 1910.
4) Dreyfuss, l. c.
5) Hage-Korff-Petersen, l. c.
6) Schneider, Deutsche med. Wochenschr. 1915.
7) Ziersch, Münchener med. Wochenschr. 1915.
8) Ickert, Beiträge z. Klin. d. Infekt.-Krankh. 1915.



wieder findet. Meine eigenen Beobachtungen, über die im Zusammenhang an andrer Stelle berichtet werden wird, zeigten, dass die Leukopenie und relative Lymphozytose in manchen Fällen recht erheblich, aber völlig unabhängig vom Fieber und Allgemeinreaktion war, und 14 Tage nach der Impfung immer noch bestand. Dagegen war die vorübergehende, die Leukopenie einleitende Leukozytose nur in den Fällen nennenswert, in denen es nach der Einspritzung zu heftigeren Allgemeinreaktionen gekommen war. Das Verhalten der Eosinophilen war ganz schwankend. In einigen Fällen war eine starke Vermehrung schon nach der ersten Injektion deutlich, in anderen waren sie leicht vermindert. Bisweilen verhielten sich die Eosinophilen nach jeder einzelnen Injektion ganz verschieden. Dieses scheinbar wechselnde Verhältnis erklärt wohl auch die verschiedenen Untersuchungsergebnisse der Autoren.

Im Gegensatz hierzu kommt es nach Tuberkulininjektionen niemals zur Leukopenie, dagegen häufig schon nach probatorischen Injektionen zur Leukozytose. Die charakteristische Verschiebung des Blutbildes nach Arneth sieht man allerdings nach meinen Erfahrungen nach probatorischen Injektionen noch nicht.

Es zeigte sich nun, dass die sonst so gesetzmässige Leukopenie nach Typhusimpfungen durch eine nachfolgende positive Tuberkulinreaktion deutlich unterbrochen, aber nicht aufgehoben wird. Die Unterbrechung der Leukopeniekurve ist in manchen Fällen recht erheblich; zu einer nennenswerten Leukozytose, wie man sie sonst nach Tuberkulininjektionen sieht, ist es aber andrerseits in keinem Falle gekommen. Die vorher stark gefallene Kurve steigt etwa bis zur Norm. Dabei entsteht die Vermehrung der Leukozyten fast ganz durch die Zunahme der mehrkernigen Neutrophilen, während die Lymphozyten annähernd unverändert bleiben. Sobald die Tuberkulinwirkung aufzuhören scheint, und die Leukopenie wieder einsetzt, sinkt auch die Zahl der Neutrophilen rasch wieder ab.

Die Kurve 2 (Taf. I) zeigt diese Verhältnisse in einem besonders deutlichen Falle. In Kurve 1 (Taf. I) sind zum Vergleich die normalen Verhältnisse dargestellt.

Bei den mir zur Verfügung stehenden Tuberkulose-Initialfällen und bei Suspekten, bei denen die probatorische Tuberkulinprobe (vor der Typhusimpfung) positiv gewesen war, war fast in allen Fällen die Leukopenie von vornherein sehr viel geringer als bei Gesunden. In zwei Fällen kam es überhaupt garnicht zu einer erheblichen Veränderung des Blutbildes. Die Kurve 3 (Taf. I) zeigt typisch einen dieser Fälle.

Besonders interessant waren die Blutbefunde bei einigen der Fälle, die auf Typhusimpfstoff wie auf Tuberkulin reagiert hatten. Bei vier derartigen Leuten konnte ich die Blutbefunde verfolgen. Es ist wohl anzunehmen, dass die Verhältnisse in den anderen Fällen ähnlich liegen (Kurve 4, Taf. I). Die Kurve 4 zeigt:

Nach der Typhusimpfstoffinjektion mit Herdreaktion kommt es zu einer starken Leukozytose, an der die Neutrophilen und Lymphozyten relativ etwa gleichen Anteil haben. Nach der dritten Injektion wiederholt sich die Herdreaktion (wie immer) nicht — und es kommt jetzt



nicht wieder zur Leukozytose, ja sogar zu einer geringen Leukopenie mit relativer Vermehrung der Lymphozyten.

Also auch hier zeigt sich, dass die Tuberkulinreaktion das klinische Bild der Immunisierung beeinflusst, und dass eine fast ebenso starke Veränderung stattfindet, wenn eine Typhusimpfstoffinjektion wie eine Tuberkulininjektion wirkt: Es kommt nicht zu einer Leukopenie und relativer Vermehrung der Lymphozyten, dagegen zu einer Leukozytose.

In fast allen Fällen bestanden — das ist sehr wichtig — Beziehungen zwischen Agglutinationstiter und Blutbild: Einem hohen Titer entsprach ein starker Schwund der Neutrophilen und eine erhebliche Zunahme der Lymphozyten; wo das Blutbild nicht in diesem Sinne verändert war, oder wo es zur Leukozytose mit relativer oder absoluter Zunahme der Neutrophilen kam, war der Agglutinationstiter meist sehr gering. Einige Ausnahmen bestanden wohl: aber, wie an anderer Stelle gezeigt werden wird, lagen in diesen Fällen meist auch besondere Verhältnisse vor.

Ob die Bildung von Agglutininen und Lymphozytose die gleiche Ursache haben, oder ob das eine vom anderen abhängig ist, wird durch diese Versuche kaum entschieden werden können. Jedenfalls spricht die Beeinflussung beider Faktoren in hohem Grade für die Wahrscheinlichkeit, dass in der Tat die Typhusimpfung bei Tuberkulösen, bei denen eine lebhafte spezifische Antistoffbildung stattfindet, in ihrer Wirksamkeit gehemmt wird.

Ob die Bildung von Agglutininen beim aleukozytären Tiere vermindert wird, ist zurzeit Gegenstand weiterer Untersuchungen von mir.

Noch eine weitere Tatsache spricht für diese Vermutung.

Goldscheider[1]), Hirsch[2]), Dreyfuss, Schlesinger[3]), Kämmerer und Wolfering[4]) u. a. haben in einer mehr oder weniger grossen Zahl von Fällen Milzschwellung nach der Typhusimpfung beschrieben.

Goldscheider fand, dass die Milzschwellung noch nach 8 Wochen nach der letzten Impfung deutlich nachweisbar ist. Die Vergrösserung liess sich zu dieser Zeit bei 8 pCt. durch Perkussion und Palpation nachweisen. Einen gleichen Prozentsatz findet Schlesinger; aber nach seinen Beobachtungen schwindet der Milztumor schon wieder nach 6 bis 8 Tagen. Die gleichen Angaben macht Dreyfuss. Neuerdings haben indessen auch Kämmerer und Woltering, wie Goldscheider, noch nach 8 Wochen, allerdings in einem etwas kleineren Prozentsatz (5,8 pCt.) die Milzschwellung nachweisen können.

Auch meine Beobachtungen bestätigen die Angaben Goldscheider's. Der Milztumor ist noch — garnicht selten — wochenlang nach der letzten Impfung zu palpieren und bisweilen auch zu perkutieren. Im

1) Goldscheider, Deutsche med. Wochenschr. 1915.

2) Hirsch, Berliner klin. Wochenschr. 1915.

3) Schlesinger, Münchener med. Wochenschr. 1915.

4) Kämmerer und Woltering, Münchener med. Wochenschr. 1916. Feldärztl. Beil. Nr. 2.



übrigen fand ich sogar noch etwas grössere Zahlen wie Goldscheider, nämlich eine deutliche Milzschwellung in 10 pCt. aller Fälle acht Wochen nach der ersten Impfung. Für die Möglichkeit, an die Goldscheider denkt, dass ein durch Typhusbazillen infizierter Geimpfter durch die erworbene Immunität zwar die Typhusbazillen vernichtet, aber doch, ohne zu erkranken, mit Milzschwellung reagiert, wurden keine Anhaltspunkte gefunden. In unserem Korps sind schon seit Monaten keine Typhusfälle aufgetreten, und die Untersuchung der Leute mit Milzvergrösserung hat überdies wiederholt ergeben, dass sich auch nicht ein Bazillenträger — was ja auch immerhin möglich wäre — fand. In mehr als 80 pCt. aller Fälle fiel die Milzvergrösserung mit einem hohen Agglutinationstiter und vor allem mit einer starken Leukopenie mit relativer Lymphozytose zusammen. Die Milz war indessen in keinem der Fälle vergrössert, die auf Typhusimpfstoff mit Herdreaktion reagiert hatten, und überhaupt bei allen Tuberkulösen, auch wenn sie nicht auf Typhusimpfstoff wie auf Tuberkulin reagiert hatten, entweder garnicht oder nur in geringem Masse und nur sehr kurze Zeit vergrössert.

Ich hatte Gelegenheit, in den Lazaretten zu N. und in K. und in den Feldlazaretten dieses Korps einige Tuberkulöse an verschiedenen Terminen nach der Impfung zu untersuchen. Bei diesen Leuten fand ich nur dreimal die Milz vergrössert; kein einziges Mal später als 14 Tage nach der letzten Impfung. Immer war die Vergrösserung sehr mässig. In allen drei Fällen handelte es sich um Leute, bei denen die Tuberkulose die ausgesprochene Tendenz zur Progression hatte. Bei den Initialfällen, die prognostisch gut waren, fand ich nicht ein einziges Mal eine Milzschwellung.

Es scheint mir durchaus die Möglichkeit zu bestehen, dass dieses auffallende Fehlen der sonst in etwa 10 pCt. auftretenden Milzschwellung gleichfalls darauf beruht, dass die Typhusimpfung bei den Tuberkulose-Initialfällen, die stark mit ihrer Tuberkuloseimmunisierung beschäftigt waren, in einem Teil ihrer Wirkung versagte. Es wäre natürlich von Wichtigkeit festzustellen, wie sich mit Tuberkulin lange vorbehandelte Tuberkulöse verhalten. Ein derartiges Material steht mir nicht zur Verfügung. Bei Kaninchen sah ich es nicht zur Milzschwellung nach Typhusimpfstoffinjektion kommen. Der Tierversuch scheint diese Frage aber kaum fördern zu können.

Die Herdreaktion mit Typhusimpfstoff bei nicht mit Tuberkulin vorbehandelten Tuberkulösen, die Hemmung der Agglutination und der Leukopenie, schliesslich das Fehlen der Milzschwellung bei Tuberkulösen nach der Typhusimpfung scheint durchaus für die Wahrscheinlichkeit zu sprechen, dass bei Tuberkulösen, die ihre spezifischen Antistoffe in hohem Masse in Anspruch nehmen, die Typhusschutzimpfung in einem Teil ihrer Einwirkung behindert wird.

Beobachtungen über die kutane Reaktion mit Tuberkulin und Typhustoxin bei Gesunden und Tuberkulösen, die später mitgeteilt werden sollen, bieten weiteres Beweismaterial für diese Annahme. Diese Beobachtungen zeigten nämlich, dass sowohl bei klinisch Gesunden als auch bei Leuten mit positiver subkutaner Tuberkulinreaktion die

Typhusschutzimpfung die kutane Tuberkulinreaktion hemmt und zwar vorwiegend bei hohem Typhus-Agglutinationstiter. Diese Hemmung ist bei Gesunden wesentlich flüchtiger als bei Leuten mit einem auf Tuberkulin reagierenden Herde. Im Gegensatz zu dieser Hemmung der kutanen Empfindlichkeit wird die Reaktionsfähigkeit des Gesamtorgans auf Tuberkulin durch die Typhusimpfung nicht beeinflusst. Besonders bemerkenswert ist übrigens, dass die kutane Reaktion Gesunder auf Typhustoxin in einem hohen Prozentsatz positiv ist, bei Typhusgeimpften aber fast in gleichem Masse wie die Tuberkulinreaktion gehemmt wird.

Dagegen ist sie bei tuberkulösen Ungeimpften viel häufiger negativ, besonders dann, wenn der Gesamtorganismus lebhaft mit der Bindung von Antigenen beschäftigt ist.

III. Typhusimpfung und Herz.

Der Einfluss der Impfung auf die Zirkulationsorgane ist ein mehrfacher. Kommt es zu bedeutenderen Temperatursteigerungen, so sieht man die üblichen Begleiterscheinungen des Fiebers ohne besondere charakteristische Momente. Hervorzuheben ist nur, dass die Pulskurve wie beim Abdominaltyphus relativ niedrig verläuft. Bei 20 Leuten mit einer Temperatur von 38,5—39,5° betrug der Puls im Durchschnitt 78 Schläge, bei 5 Leuten mit Temperatursteigerungen über 39,5° im Durchschnitt 80 Schläge.

Bei Temperaturen unter 38,5° kommt es sehr häufig überhaupt nicht zu einer ausgesprochenen Tachykardie. Bei 30 Leuten mit Temperaturen zwischen 37,5° und 38,5° war der Durchschnitt 73 Schläge. Eine Dikrotie fand ich dreimal; dabei zweimal bei der niedrigen Temperatur von 37,8 bzw. 38°.

Im übrigen bot das Herz während des Fiebers nichts, was nicht bei jeder anderen fieberhaften Erkrankung beobachtet wird. Zu einer Herzschwäche kam es niemals.

Aber ausser diesen Symptomen während des Fiebers kommt es in vielen Fällen zu charakteristischen Störungen des Kreislaufes, sei es, dass vorher Fieber bestanden hat, oder sei es, dass die Temperatur überhaupt nicht gesteigert gewesen ist. Und zwar handelt es sich um Symptome, wie sie im Rekonvaleszenzstadium des Typhus, besonders im zweiten Teile der Rekonvaleszenz, beobachtet werden.

Das Verhalten des Herzens während dieser Zeit ist ja vielfach, u. a. von Romberg, Krehl, Schottmüller[1]) und neuerdings von Franz M. Groedel[2]) beschrieben worden.

In einer nicht unerheblichen Zahl von Fällen sieht man zunächst eine Steigerung der Pulsfrequenz.

Bei 200 herzgesunden Leuten betrug die Pulszahl 8 Tage nach der Impfung im Durchschnitt 88 Schläge, 14 Tage nach der Impfung im

1) Schottmüller, l. c.

2) Groedel, F. M., Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 50. Münchener med. Wochenschr. 1915. Nr. 33.



Durchschnitt 80 Schläge. Einen noch besseren Ueberblick bekommt man, wenn man die Zahlen in folgender Tabelle vergleicht.

Von diesen 200 herzgesunden Leuten hatten eine

Pulszahl von	3 Tage	8 Tage	14 Tage	4 Wochen
	nach der Impfung			
75— 80	81	87	90	82
80— 90	39	30	26	15
90—100	20	5	1	—

Bei etwa der Hälfte aller Geimpften besteht also noch nach vier Wochen eine leichte Tachykardie. Drei Tage nach der Impfung haben 20 pCt. einen Puls von 80—90 Schlägen, 10 pCt. 90—100 pro Minute.

In der Literatur, die mir zur Verfügung steht, finde ich nur eine Angabe von E. Laqueur[1]), der eine Pulsbeschleunigung von allerdings nur 0,8 Schlägen (!) im Durchschnitt 14—18 Stunden nach der Impfung gefunden hat.

Ausser diesen 50 pCt. aller Impflinge mit leichter Pulsbeschleunigung fand sich aber noch eine grössere Zahl von Impflingen, bei denen, zum Teil noch recht lange nach der Impfung, eine ausserordentliche Erregbarkeit des Herzens bestand. Auch ein Teil der Leute mit anfänglicher Tachykardie hatte, nach Ablauf der Pulsbeschleunigung, noch ein auffallend labiles Herz.

Zweitens fand sich eine Steigerung des Blutdrucks — allerdings bei einer Zahl von Impflingen, die stark hinter der mit Tachykardie zurückblieb. Von den 200 herzgesunden Leuten hatten 47 Mann eine deutliche Drucksteigerung, die gewöhnlich nach 14 Tagen nur noch angedeutet war, nach 3 Wochen nur noch in wenigen Fällen bestand. Von diesen 47 Leuten hatten einen Druck von

120—130 mm Hg	12
130—140 „ „	28
140—150 „ „	7.

Die Untersuchungen wurden mit dem Riva-Rocci'schen Apparat, selbstverständlich mit weitgehendsten Vorsichtsmassregeln, angestellt (zu gleicher Tageszeit, im Sitzen, nach vorangegangener körperlicher Ruhe). Die einzelnen Werte sind stets die Durchschnittsergebnisse von 3 Messungen.

Blutdrucksteigerung und Tachykardie waren 29 mal, also in 14½ pCt. bei der Untersuchung am 3. Tage nach der Impfung vereinigt. 8 Tage nach der Impfung fanden sich noch 10 pCt., 14 Tage nach der Impfung nur 4 pCt. und nach 4 Wochen kein Fall, in dem Hochdruck und Pulsbeschleunigung bestand.

Es ist nun bemerkenswert, dass Franz M. Grödel in der Typhusrekonvaleszenz genau dieselben Erscheinungen beobachtet hat; nur waren beide Symptome häufiger und ausgeprägter.

1) E. Laqueur, Münchener med. Wochenschr. 1915. Nr. 38.



Grödel fand Tachykardien über 140 p. M. und einen Maximaldruck von 150. Die Mehrzahl der Tachykardien lagen in der Breite von 100 bis 119 p. M., die Mehrzahl der Hochdruckwerte in der Breite von 135 bis 145. Unter 275 Rekonvaleszenten hatten 46 pCt. erhöhten Druck, ein grosser Prozentsatz von ihnen eine gleichzeitige Tachykardie. Grödel sah ferner, dass die Tachykardie und Blutdrucksteigerungen bei geimpften Rekonvaleszenten beträchtlich seltener waren als bei ungeimpften, und weist, da die prophylaktische Impfung einen Einfluss auf die Schwere des Typhus zu haben scheint, auf die Möglichkeit hin, dass auch das Auftreten von Tachykardie und Hochdruck von der Schwere der primären Erkrankung abhängig sein kann.

Die Pulsqualität war in den von mir beobachteten Fällen fast nie in auffallender Weise beeinflusst; bei einigen Leuten mit höheren Druckwerten und gleichzeitiger Tachykardie war der Puls wohl etwas gespannt, aber erheblich war es nie.

Dagegen fand ich relativ häufig eine ausgesprochene respiratorische Inäqualität, und zwar bei den Fällen von Hochdruck und Tachykardie 8 mal = 60 pCt., bei den Fällen von reiner Tachykardie in 22 Fällen = ca. 18 pCt., bei den Fällen von reiner Druckerhöhung 5 mal = 30 pCt. Eine nicht-respiratorische Inäqualität fand ich niemals.

Dieser respiratorisch bedingte inäquale Puls blieb verhältnismässig lange bestehen und war in der Mehrzahl der Fälle noch deutlich, als Frequenz und Druckerhöhung bereits normale Verhältnisse erreicht hatte.

In einem Teil der Fälle von Tachykardie oder Druckvermehrung, in der Mehrzahl aber aller Fälle, bei denen beides vereinigt war, fanden sich ferner charakteristische auskultatorische Phänomene: Erstens ein unreiner, leicht blasender systolischer Ton am linken Sternalrand in der Höhe des vierten und fünften Rippenansatzes, zweitens eine Akzentuation des zweiten Pulmonaltons. Der erste Herzton, der am linken Sternalrand durch seine Unreinheit auffiel, hatte ein recht wechselndes Verhältnis. Es kam gar nicht selten zu sinem ausgesprochenen Geräusch, das sich dann auch noch im 5. Interkostalraum hören liess. In anderen Fällen hatte es sein Maximum im 4. Interkostalraum, 2 bis 3 cm vom Sternalrand entfernt. Die Qualität des Geräusches war auch bei dem Einzelnen sehr wechselnd, an manchen Tagen nur angedeutet, an anderen wesentlich lauter, blasender, immer aber nach dem Dienst oder überhaupt nach körperlicher Leistung am ausgeprägtesten.

Auch die Akzentuation des 2. Pulmonaltons, oft noch Stunden nach dem Dienst sehr deutlich, nahm nach längerer völliger Ruhe sehr an Intensität ab. Auf diese Verstärkung des 2. Pulmonaltons nach dem Dienst bei nicht ganz leistungsfähigen Herzen hat besonders Landgraf[1]) aufmerksam gemacht. Ich habe gerade in dieser Erscheinung immer wieder einen besonders wertvollen Hinweis auf die geschädigte funktionelle Tüchtigkeit muskelgesunder Herzen gesehen. Auch Grödel beschreibt beide akustischen Zeichen als Charakteristika in der späteren

1) W. Landgraf, Herzkrankheiten in Villaret-Palzow. Sanitätsdienst und Gesundheitsdienst im deutschen Heere. Stuttgart 1909.



Typhusrekonvaleszenz. Dagegen fand ich nie, was auch von Grödel für den Typhus angegeben wird, ein Geräusch über Pulmonalis und Aorta.

Trotz dieses objektiven Befundes waren die subjektiven Beschwerden bei den herzgesunden Soldaten sehr gering, ja fehlten häufig völlig. Irgend eine Störung der muskulären Herzleistung bestand nie.

Diese Beobachtungen zeigen auch — abgesehen von ihren speziellen Ergebnissen — dass trotz so deutlicher objektiver Zeichen die Dienstfähigkeit durchaus nicht herabgesetzt sein muss, und verhältnismässig grobe funktionelle Alterationen ohne subjektive Beschwerden ertragen werden können. Manches „Herzleiden", das im Felde diagnostiziert worden ist, aber bei späterer Nachprüfung nicht bestand, mag auch vielleicht aus diesem Zusammenhang erklärt werden. Es scheint mir daher, um wenigstens diese Irrtümer zu vermeiden, wichtig, Herzuntersuchungen nicht zu rasch nach der Typhusimpfung vorzunehmen und bei jeder Funktionsstörung an eine Impfreaktion zu denken. In keinem Falle aber darf etwa der Soldat auf diese Herzimpfreaktion in irgend einer Weise aufmerksam gemacht werden, wenn man nicht ihre absolute Harmlosigkeit und ihre in jedem Falle gute Prognose trüben will.

Wie lassen sich nun diese Erscheinungen erklären? Ich sehe keinen Grund, der gegen einen Zusammenhang der Typhusimpfung mit diesen Erscheinungen sprechen könnte. Die Typhusimpfung gleicht ja klinisch in so viel anderen Beziehungen dem Bilde einer leichten Typhuserkrankung, dass sehr wohl auch das Herz der Geimpften in ähnlicher, leichtester Form vom Impfstoff so beeinflusst werden könnte wie das Herz Typhuskranker vom Toxin. Je milder der Typhus verläuft, desto geringer scheint ja auch nach der Ansicht von Grödel Blutdrucksteigerung und Tachykardie zu sein. Bei der leichtesten Form des Typhus — wie sie die Klinik der Typhusschutzimpfung darbietet — sind eben auch diese Symptome nur sehr viel geringer ausgeprägt. Für diesen Zusammenhang sprechen auch zwei weitere Beobachtungen. Zunächst ist es bemerkenswert, dass diese Herzsymptome bei der zweiten Impfung (nicht Injektion!) sehr viel schwächer, nach der dritten Impfung überhaupt nur noch in ganz geringem Maasse vorhanden sind. Würden irgendwelche andere Schädlichkeiten (Nikotin, Kaffee, Anstrengungen des Dienstes, psychische Erregungen) zu beschuldigen sein, so würden diese Erscheinungen nach der zweiten und dritten Impfung keineswegs an Intensität abnehmen. Ich habe ferner auch bei der Zivilbevölkerung, die ich mehrfach zu impfen Veranlassung hatte, genau die gleichen Beobachtungen gemacht, allerdings mit der gleichen Einschränkung. Auch hier wurden bisweilen subjektive Beschwerden vorgebracht, in der Mehrzahl der Fälle aber wohl von etwas nervösen Individuen.

Nun liegen ja beim Typhus die Dinge so, dass in der ersten Zeit der Rekonvaleszenz Bradykardien, niemals Tachykardien auftreten. Auch Grödel hat die Erfahrung gemacht, dass Puls- und Blutdruckzahl bei relativ vielen Fällen während des Aufenthalts im Militärgenesungsheim

noch stieg, ja überhaupt erst nach längerer Zeit erkennbar wurde. Auch Schottmüller sagt: „Kurze Zeit nach Abklingen des Fiebers liegt häufig die Pulsfrequenz bei ruhigem Verhalten des Patienten unter der Norm. . . . Eine Erregung des Vagus als Ursache der Pulsverlangsamung ist nach Dehio auszuschliessen. Der Verlangsamung der Schlagfolge gegenüber stellt sich im weiteren Verlauf oder in der späteren Rekonvaleszenz häufig eine Beschleunigung der Herzaktion ein.“

Dieses Stadium der Bradykardie, wie es also für die erste Rekonvaleszentenzeit des Abdominaltyphus charakteristisch ist, habe ich bei der Typhusimpfung nie beobachtet. Möglicherweise entzieht es sich durch die Kürze der Wahrnehmung. Wahrscheinlicher halte ich es aber, weil ich eben niemals eine Bradykardie fand, dass die Pulsverlangsamung nach der Typhusimpfung im Gegensatz zur Typhuserkrankung nicht vorkommt. Ob dieser Unterschied in der schweren Erkrankung, oder in der längeren Fieberperiode bei Typhuskranken, oder in dem Umstande zu begründen ist, dass Typhusgeimpfte in ihrem „Rekonvaleszenzstadium“ gewöhnlich sofort muskuläre Arbeit leisten, und nicht wie der Typhusrekonvaleszent im Bett liegen, vermag ich nicht zu entscheiden.

Gegenüber der Ansicht von Dehio glaube ich aber, dass wenigstens bei der Typhusimpfung die Tachykardie, wohl auch die Drucksteigerung in Beziehung zum Vagus steht. Denn, wie bereits oben erwähnt, konnten beide Symptome weitgehend durch Atropin beeinflusst werden.

Es erscheint mir nach alledem für durchaus möglich, dass wenigstens ein Teil der bei Kriegsteilnehmern so häufig gefundenen Tachykardien und von der Atmung abhängigen Pulsirregularitäten doch wohl auf die Typhusschutzimpfung zu beziehen ist. Dass sie prognostisch durchaus günstig zu beurteilen sind, geht aus dem oben Mitgeteilten hervor, soll hier aber noch einmal betont werden.

Bei allen diesen Beobachtungen handelte es sich um herzgesunde Leute. Es schien mir besonders interessant, festzustellen, wie sich Herzkranke verhalten, bei denen also auf ihre durch ihr Herzleiden bedingte Symptome diese klinischen Erscheinungen der Typhusimpfung (Vaguslähmung) aufgepfropft sind. Naturgemäss habe ich nicht über allzuviel derartiger Fälle verfügen können; mir waren nur 8 thyreoidale Komplexe (davon 3 ausgesprochene Basedowkranke), 4 muskuläre Erkrankungen, 5 Klappenfehler, und 18 nervöse Herzen ohne thyreotoxische Ursachen zugänglich. Ausserdem hatte ich noch 4 Fälle von Sklerosen und 2 Präsklerosen zur Verfügung.

Es zeigte sich nun, dass bei den muskulären Erkrankungen und den klappenfehlern die „Herzsymptome der Typhusimpfung“ am wenigsten zur Geltung kamen. Zwar addierte sich auch zu einer bestehenden Tachykardie und Druckerhöhung die spezifische Impfpulsbeschleunigung und Druckvermehrung, aber die Summation war nicht erheblich und ohne subjektive Beschwerden. Dagegen kam es bei den Leuten mit nervösen Erkrankungen, ganz besonders bei denen mit thyreotoxischen Herzstörungen, zu einer sehr erheblichen Tachykardie und ganz hohen Druckwerten, mehrfach bis zu 160 Pulsen und 170 mm Hg. Tachykardie und Hochdruck blieb noch lange bestehen. Die Leute klagten auch über eine



erhebliche Verschlechterung ihrer Beschwerden. Die Neurosen ohne thyreotoxische Erscheinungen zeigten trotzdem eine ausgesprochene Neigung, die Aufpfropfung der Impfsymptome zu überwinden. Bei den thyreotorischen Herzstörungen war das aber nicht der Fall. Die Pulsfrequenz blieb dauernd erhöht, und der Blutdruck zeigte auch dauernd gegen die Zeit vor der Impfung erhöhte Werte. Das systolische Geräusch im 4. Interkostalraum fehlte nie; der zweite Pulmonalton war auch schon in der Ruhe klappend geworden.

Auch bei den Leuten mit sklerotischen und präsklerotischen Erscheinungen war die Typhusimpfung mit nachteiligen Folgen verknüpft. Es kam zu erheblichen Additionserscheinungen und einer ganz auffälligen Steigerung der subjektiven Beschwerden.

Man sollte also daher bei Herzkranken überhaupt mit der Typhusimpfung vorsichtig sein! Thyreotoxische Symptome und Drucksteigerungen dürften überhaupt eine Kontraindikation gegen die Impfung sein!

Es sei auch hier bemerkt, dass die „Pfropfungserscheinungen" durch Atropin in der Mehrzahl der Fälle günstig beeinflusst wurden. Baldrianpräparate versagten ganz.

Mehrfach habe ich mich davon überzeugt, dass der Tachykardie und der Drucksteigerung nicht etwa ein besonders hoher Agglutinationstiter, oder eine sehr starke Leukopenie entsprach. In einigen Fällen stand die Puls- und Blutdruckzahl in guter Uebereinstimmung mit einem hohen Agglutinationstiter; aber das waren doch Ausnahmen. Andrerseits fehlten auch häufig bei hohem Agglutinationstiter die Erscheinungen am Herzen. Gesetzmässige Beziehungen zwischen den Immunisierungsvorgängen und den beschriebenen Symptomen am Zirkulationsapparat scheinen also nicht zu bestehen.

IV. Die Beziehungen der Milzschwellung zu den anderen klinischen Zeichen der Typhusimpfung.

Von Goldscheider[1]), Hirsch[2]), Dreyfuss[3]), Schlesinger[4]), Kämmerer und Woltering[5]) u. a. ist festgestellt worden, dass bei einer mehr oder weniger grossen Zahl von Fällen nach der Impfung eine Milzschwellung nachweisbar ist. Goldscheider fand acht Wochen nach der Impfung in 8 pCt. aller Fälle durch Perkussion und Palpation vergrösserte Milzen, Kämmerer und Woltering einen annähernd gleichen Prozentsatz zu derselben Zeit, während nach den Beobachtungen von Schlesinger und Dreyfuss der Milztumor schon wieder nach 6 bis 8 Tagen verschwand.

Ich habe bei 300 Geimpften nach der ersten Impfung folgende Zahlen und zeitliche Verhältnisse festgestellt. Die Milz war vergrössert, d. h. ihre Dämpfungsfigur hatte in der mittleren Axillarlinie einen Vertikal-

1) Goldscheider, Münchener med. Wochenschr. 1915. Nr. 40.
2) Hirsch, Berliner klin. Wochenschr. 1915. Nr. 30.
3) Dreyfuss, l. c.
4) Schlesinger, l. c.
5) Kämmerer und Woltering, Münchener med. Wochenschr. 1916. Nr. 2.



durchmesser von mehr als 7 cm [Sahli[1]), Brugsch und Schittenhelm[2]), Vierordt[3])] und war palpabel:

8 Tage nach der Impfung in	. . .	12 pCt.,
14 „ „ „ „ „	. . .	10 „
4 Wochen „ „ „ „	. . .	10 „
8 „ „ „ „ „	. . .	10 „
12 „ „ „ „ „	. . .	2 „

Ausserdem fanden sich noch etwa 3 pCt. von Fällen, in denen die Milz 14 Tage und noch länger nach der Impfung perkutorisch vergrössert schien, aber nicht palpabel war.

Seit Monaten war in unserem Korps kein Typhusfall vorgekommen, mehrfache Stichproben zeigten auch, dass in keinem Falle die Leute mit vergrösserter Milz etwa Bazillenträger waren, eine typhöse Erkrankung lag sicher in keinem Falle vor.

Es war nun bemerkenswert, dass nach der zweiten Impfung (nicht Injektion!) die Zahl der Milzvergrösserung sehr abnahm und nach der dritten Impfung noch kleiner geworden ist. Sie betrug nach der zweiten Impfung nur 4 pCt., nach der dritten nur 2 pCt. Eine ganze Anzahl von Leuten, die nach der ersten Impfung eine deutlich vergrösserte Milz hatten, waren nach der zweiten Impfung ohne Milztumor. Das konnte ich in 8 Fällen feststellen. Es zeigte sich ferner, worauf ich schon hingewiesen habe, dass in 80 pCt. aller Fälle hoher Agglutinationstiter, vor allem aber starke Leukopenie mit der Milzschwellung verbunden war. Das zeigt folgende Uebersicht.

Von den Fällen mit Milzvergrösserung hatten 14 Tage nach der Impfung bei einem Agglutinationstiter von

	1:100	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200
Milzvergrösserung:	3 pCt.	8 pCt.	12 pCt.	30 pCt.	45 pCt.	5 pCt.

Noch deutlicher sind die Beziehungen zur Leukopenie. Von den Fällen mit Milzvergrösserung hatten 14 Tage nach der Impfung bei einer Gesamtleukozytenzahl von

	10000	9000	8000	7000	6000	5000
Milzvergrösserung:	0 pCt.	1 pCt.	5 pCt.	22 pCt.	60 pCt.	12 pCt.

Fast in allen Fällen war dabei die relative Lymphozytose besonders ausgeprägt.

Wenn also auf der einen Seite bei hohem Agglutinationstiter und starker Leukopenie die Milzschwellung am häufigsten war, so war sie andererseits durchaus nicht immer bei hohem Titer und grosser Verminderung der weissen Blutkörperchen nachweisbar. Allerdings hatte in allen Fällen, in denen die Milzschwellung trotz dieses Symptoms fehlt, der Agglutinationstiter eine grosse Neigung zum Fallen, vor allem das

1) Sahli, Klinische Diagnostik. Leipzig 1910.

2) Brugsch und Schittenhelm, Lehrbuch klinischer Untersuchungsmethoden. Berlin 1911.

3) Vierordt, Perkussion und Auskultation. Tübingen 1915.



Blutbild eine grosse Tendenz, seine Leukozytose zu verlieren. In den meisten dieser Fälle war dann das Blutbild schon nach 3 oder 4 Wochen wieder normal, der Titer auf 1:200, oder sogar 1:100 gesunken.

Die Milzschwellung scheint also besonders dann zustande zu kommen, wenn ein langdauernder Anreiz zur Agglutinationsbildung und zur Leukopenie (mit relativer Lymphozytose) stattfindet. Ob hier ursächliche Beziehungen bestehen oder unabhängige Vorgänge durch dieselbe Kraft ausgelöst werden, kann ich zurzeit nicht entscheiden. Immunisierungsversuche am aleukozytären Tiere, die zurzeit im hiesigen Laboratorium angestellt werden, können vielleicht diese Verhältnisse teilweise klären.

Es zeigte sich ferner, dass die Milz niemals bei solchen Leuten vergrössert war, die auf Typhusimpfstoff mit einer Herdreaktion wie auf Tuberkulin reagiert hatten. Auch bei Tuberkulösen, die nicht in dieser Weise Herdsymptome gezeigt hatten, war die Milzschwellung, wenn sie überhaupt vorhanden war, sehr gering und sehr flüchtig.

Bei 64 Leuten mit sicheren tuberkulösen Herden war die Milz 14 Tage nach der Impfung nur dreimal, bei späterer Untersuchung in keinem einzigen Falle vergrössert. Das Bemerkenswerte war, dass gerade bei diesen drei Leuten die Tuberkulose aktiv, progredient war. Bei Initialfällen mit Heilungstendenz fand ich nicht ein einziges Mal eine vergrösserte Milz nach der Impfung.

Da die Milz bei dem gewöhnlichen Verlauf der Lungentuberkulose, zumal in den Anfangsstadien, um die es sich auch in diesen drei Fällen handelte, nicht vergrössert zu sein pflegt, darf die Milzschwellung wohl kaum als ein Symptom der Tuberkulose betrachtet werden. Wie ich an anderer Stelle schon berichtet habe, scheint gerade das auffällige Fehlen der Milzschwellung bei kräftigen Tuberkulösen mit energischer Heilungstendenz, umgekehrt die Milzvergrösserung bei aktiver Tuberkulose dafür zu sprechen, dass die Typhusimpfung bei prognostisch guten Tuberkulose-Initialfällen, die stark mit ihrer Tuberkuloseimmunisierung beschäftigt sind, in einem Teil ihrer Wirkung versagt. Diese Vorstellung wird durch die Tatsache bestätigt, dass in solchen zur Heilung neigenden Initialfällen auch andere Zeichen, die wohl nur in diesem Sinne gedeutet werden können, vorhanden sind. Ich glaube also, dass die Milzschwellung als ein Beweis einer besonders guten Immunisierung aufzufassen ist.

Zwischen Milzschwellung und Herzsymptomen scheinen gar keine Beziehungen zu bestehen. Gerade in den vier Fällen stärkster Milzvergrösserung bestand neben Tachykardie auch erheblicher Hochdruck. Die auskultatorischen Phänomene waren nur in einem dieser vier Fälle angedeutet. Andererseits fehlte bei den Leuten mit ausgesprochenen Herzsymptomen die Milzschwellung oft.

V. Ueber das Verhältnis der ersten Impfung zu den folgenden.

Da die Truppen jetzt dreimal gegen Typhus geimpft sind, lassen sich gewisse Vergleiche zwischen den klinischen Symptomen der einzelnen Impfungen aufstellen.



Ta-

Nummer	Agglutinationstiter												Weisse Blutkörperchen nach					
	8 Tage	14 Tage	4 Wch	3 Mon.	6 Mon.	8 Tage	14 Tage	4 Wch	3 Mon.	6 Mon.	8 Tage	14 Tage	G[1])	L[2])	G	L	G	L
	nach der 1. Impfung					nach der 2. Impfung					nach der 3. Impfung		nach 8 Tg.		nach 14 Tg.		nach 4 Wch	
														pCt.		pCt.		pCt.
1	800	800	400	400	200	800	400	200	200	200	400	400	6250	33	6100	34	7800	30
2	400	800	400	200	200	400	400	200	200	100	400	200	7900	29	7500	30	8400	29
3	1600	800	400	400	400	800	800	400	200	200	400	200	7200	30	6900	30	9250	27
4	800	—	400	200	100	400	400	—	100	100	200	100	8400	29	7800	32	9800	26
5	1600	800	800	800	400	800	400	400	—	100	400	200	6120	40	6000	44	8200	29
6	1600	—	800	800	400	800	400	200	—	200	400	200	6000	41	6200	40	8000	30
7	800	400	—	100	100	200	100	—	50	0	100	100	8250	29	7420	28	10200	26
8	400	400	200	100	0	400	200	100	0	—	200	100	8800	31	7850	30	10000	22
9	1600	800	800	800	400	800	400	400	200	200	400	200	7200	30	6800	40	9800	28
10	800	—	200	100	50	400	200	—	100	0	200	100	6900	42	7200	39	9000	27

1) G = Gesamtzahl. 2) L = Lymphozyten.

Da fällt zunächst auf, dass höhere Temperatursteigerungen — und damit grössere subjektive Beschwerden — bei der ersten Impfung am häufigsten sind. Die dritte Impfung verläuft wieder etwas milder als die zweite, ohne dass der Unterschied so erheblich ist wie zwischen der ersten und zweiten. Genau so verhalten sich die Symptome am Herzen und an der Milz.

Bei 300 Leuten, die jedesmal drei Wochen nach der Impfung beobachtet werden konnten, lagen die Verhältnisse, wie sie in der folgenden Tabelle wiedergegeben sind.

	Fieber von 38-39°	Fieber über 39°	8 Tage nach der Impfung:				
			Tachykardie	Drucksteigerung	Systol. Geräusche	2. akzent. Pulm.-Ton	Milzschwellung
1. Impfung . .	11 pCt.	4 pCt.	50 pCt.	23,5 pCt.	11 pCt.	10 pCt.	12 pCt.
2. Impfung . .	4 „	1 „	21 „	12 „	7 „	7 „	8 „
3. Impfung . .	2,5 „	1 „	17 „	9 „	6 „	6 „	6 „

Auch die Höhe des Agglutinationstiters und die Grösse der Leukopenie nehmen mit jeder Impfung ab, am stärksten wiederum nach der ersten.

Nach der zweiten Impfung waren Titer über 1:800 selten, nach der dritten Impfung scheint sich der Titer nur in wenigen Fällen über 1:600 zu erheben.

Noch nach der zweiten Impfung kamen Verminderung der weissen Blutkörperchen auf 6000 mit einer Beteiligung der Lymphozyten von 44 pCt. vor, nach der dritten scheint eine Verminderung auf 7500 mit 38 pCt. Lymphozyten die stärkste Veränderung zu sein.

Bei 10 Leuten habe ich Agglutinationstiter und Blutbild fortlaufend während der drei Impfperioden verfolgt.

Die Tabelle 5 zeigt, dass die Bildung der Agglutinine und die Verminderung der Leukozyten mit jeder Impfung geringer wurde und rascher abnahm.



belle 5.

der 1. Impfung				Weisse Blutkörperchen nach der 2. Impfung										Weisse Blutkörperchen nach der 3. Impfung			
G	L	G	L	G	L	G	L	G	L	G	L	G	L	G	L	G	L
nach 3 Mon.		nach 6 Mon.		nach 8 Tg.		nach 14 Tg.		nach 4 Wch.		nach 3 Mon.		n. 6 Mon.		nach 8 Tg.		nach 14 Tg.	
	pCt.		pCt.		pCt.		pCt.		pCt.		pCt.		pCt.		pCt.		pCt.
9800	24	—	—	7900	30	7700	32	9000	28	10000	24	—	—	8800	30	8900	22
1[illegible]000	22	—	—	8400	30	8600	30	9200	26	—	—	—	—	8900	31	10000	20
—	—	—	—	8800	28	8250	30	9800	27	—	—	—	—	8900	29	11000	21
—	—	—	—	9000	27	8000	33	11000	23	—	—	—	—	8900	28	10200	20
9600	22	—	—	8100	29	8500	28	10500	20	—	—	—	—	8500	28	9800	24
9500	20	—	—	7500	30	7000	34	10000	21	—	—	—	—	8000	29	9200	25
—	—	—	—	8850	29	8200	29	9850	21	—	—	—	—	9000	29	10200	23
—	—	—	—	8900	30	8000	35	10000	22	—	—	—	—	9000	28	9800	26
—	—	—	—	7600	36	8200	29	9800	23	—	—	—	—	8200	31	11200	22
9200	26	—	—	7800	32	8000	30	10200	21	—	—	—	—	8100	32	9750	23

Diese Abnahme der Fähigkeit, Agglutinine zu erzeugen und Lymphozyten auf Kosten der Leukozyten zu vermehren, bedingt wohl kaum auch eine Verminderung der immunisatorischen Wirksamkeit der zweiten und dritten Impfung gegenüber der ersten. Dass im Gegenteil scheinbar die zweite Impfung die Immunität wesentlich erhöht, geht aus den jetzt vorliegenden Mitteilungen über das klinische Bild des Typhus im ersten und zweiten Kriegsjahre hervor [Jacob[1]), Veiel[2])].

Die Tabelle 5 weist aber auch darauf hin, dass die Diagnose des Typhus jetzt leichter gestellt werden kann, als nach der ersten Impfung. Denn die Widal'sche Probe und die Blutzählung wird wieder in einer grösseren Zahl der Fälle bedeutungsvoller und verwertbarer werden.

Zusammenfassung.

1. Durch die Typhusschutzimpfung werden in einzelnen Fällen bestehende Krankheitszustände beeinflusst. Es kommt zu Exazerbationen, bei Rekonvaleszenten zu Rezidiven. Dauernde Schädigungen entstehen nicht.

2. In 77 pCt. aller auf subkutane Tuberkulininjektion reagierender Fälle tritt auch nach der Typhusschutzimpfung eine Allgemein- und Herdreaktion — wie nach einer Tuberkulininjektion — auf.

3. Zu einer Herdreaktion nach Typhusimpfstoffinjektionen kommt es nur, wenn auch die Tuberkulinprobe positiv ist und gleichzeitig eine Allgemeinreaktion (Fieber) besteht.

4. Hat unmittelbar vor der Typhusimpfstoffinjektion eine Tuberkulininjektion mit Reaktion stattgefunden, so kommt es nicht zur Herdreaktion mit Typhusimpfstoff. Auch bei einem Intervall zwischen Tuberkulininjektion und Typhusimpfung, das kürzer als 3 Wochen ist, kommt es nur in 22 pCt. aller auf Tuberkulin reagierender Fälle zu gleichen Reaktionen nach der Typhusimpfung.

1) Jakob, Münchener med. Wochenschr. 1916. Nr. 17.

2) Veiel, Ebenda.

5. Die Typhusimpfstoffreaktion klingt ebenso wie die Tuberkulinherdreaktion ab, ohne irgend einen Impfschaden zu hinterlassen. In keinem Falle hat sich das Befinden unter dem Einfluss der Schutzimpfung verschlechtert.

6. Diese Ergebnisse sprechen nicht gegen die Spezifität des Tuberkulins, sondern nur für eine „Mitreaktion“ geringer Mengen tuberkulöser Antistoffe bei der Typhusschutzimpfung.

7. Die Tatsache, dass bei Tuberkulösen mit ausgesprochener Heilungstendenz die Typhusagglutination und die Leukopenie nach der Typhusschutzimpfung gehemmt ist, und die Milz niemals vergrössert zu sein scheint, spricht für die Wahrscheinlichkeit, dass bei Tuberkulösen, die ihre spezifischen Antistoffe in hohem Masse beanspruchen, die Typhusschutzimpfung in gewissen Komponenten weniger wirksam als bei Gesunden ist.

8. Diese Beobachtungen finden eine weitere Stütze in dem Ablauf kutaner Reaktionen mit Tuberkulin und Typhustoxin bei gesunden und tuberkulösen Typhusgeimpften.

9. Das Herz Gesunder wird mehrfach beeinflusst; es kommt zu charakteristischen Veränderungen im Kreislauf, die denen im zweiten Stadium der Typhusrekonvaleszenz in vielfacher Beziehung gleichen. Eine Herzschädigung entsteht nicht.

10. Bei Herzkranken kommt es zu einer Addition dieser Impfreaktionserscheinungen zu den bestehenden Herzsymptomen. Auch diese Aufpfropfung bleibt in den meisten Fällen ohne Nachteile; nur bei thyreotoxischen Herzen und bei Hypertonien machen sich die Additionserscheinungen störend bemerkbar.

11. Gesetzmässige Beziehungen zwischen der Bildung von Agglutininen und diesen Symptomen am Zirkulationsapparat bestehen nicht.

12. Dagegen scheint die Milzschwellung besonders in solchen Fällen zustande zu kommen, in denen ein langdauernder Anreiz zur Agglutininbildung und zur Leukopenie besteht. Bei Menschen, die stark mit der Immunisierung gegen Tuberkulose in Anspruch genommen sind, kommt es weder zur Milzschwellung, noch zu hohen Agglutinintitern, noch zu starker Leukopenie.

13. Zwischen Milzschwellung und Herzimpfsymptomen bestehen keine Beziehungen.

14. Bei der zweiten Impfung ist die Agglutininbildung und die Leukopenie geringer als bei der ersten. Bei der dritten Impfung sind die charakteristischen klinischen Symptome noch weniger deutlich. Auch die Milzschwellung ist nach der zweiten Impfung seltener als nach der ersten, nach der dritten noch weniger häufig. Demgemäss wird für die Typhusdiagnose die Widal'sche Probe und die Blutzählung jetzt — nach der dritten Impfung — wieder vielfach verwertbarer werden.



III.

Aus der medizinischen Klinik der Deutschen Universität in Prag (Vorstand: R. von Jaksch).

Ueberleitungsstörungen vom Reizursprungsort zum Vorhof unter Einfluss von Vaguserregung[1]).

(Klinische Beobachtungen.)

Von

Prof. Dr. **J. Rihl** und Dr. **J. Walter.**

(Hierzu Tafeln II—V.)

Einleitung.

Im verflossenen Wintersemester gelangte auf der Klinik ein Fall mit interessanten Herzunregelmässigkeiten zur Beobachtung, welche wir über Anregung des Herrn Hofrats Professor v. Jaksch einer eingehenden Analyse unterzogen. Hierbei ergaben sich u. a. bemerkenswerte Beobachtungen über die Beziehung der Vaguserregung zum Auftreten von Ueberleitungsstörungen von der Bildungsstätte der Ursprungsreize zum Vorhof (Vorhofsystolenausfälle), welche vor allem für den einen von uns, der als Schüler H. E. Hering's bereits unter dessen Leitung diesbezügliche Beobachtungen machen und mitteilen konnte, ein ganz besonderes Interesse darboten, weshalb sich derselbe Herrn Hofrat Professor v. Jaksch für die diesem Interesse entgegenkommende Anregung zu ganz besonderem Danke verpflichtet fühlt.

I. Krankheitsbild.

Von Dr. Julius Walter.

Am 29. 10. 1913, nachmittags, wurde der 48 Jahre alte Beamte F. Sch. in schwer krankem Zustande in die Klinik gebracht; er hatte am selben Tage früh plötzlich starkes Herzklopfen und Atemnot bekommen und war bewusstlos geworden. Die Bewusstlosigkeit war zwar nur von kurzer Dauer gewesen, jedoch traten bei den geringsten Anstrengungen, denen er sich aussetzte, z. B. beim Aufsetzen, zu wiederholten Malen tagsüber Ohnmachtsanwandlungen auf; später waren dann noch Magenkrämpfe mit andauerndem, quälendem Erbrechen hinzugekommen.

Das ganze Krankheitsbild beherrschte die hochgradigste Dyspnoe, welche durch das Erstickungsgefühl, verstärkt noch durch den fortwährenden Brechreiz die grosse Unruhe bedingten, mit der er sich hin und her warf. Die Hautdecken waren kühl anzufühlen und zeigten im Gesicht und an den Händen, besonders auffällig aber am Stamme, weniger an den unteren Extremitäten starke Zyanose. Der Radialpuls war nicht zu tasten und am Herzen fand sich eine exzessive Tachykardie von über 200 Schlägen, anscheinend ohne gestörten Rhythmus. Die absolute Herzdämpfung liess keine Verbreiterung erkennen, dagegen war der Spitzenstoss zweiquerfingerbreit

1) Eingesendet an die Redaktion am 6. April 1916.



ausserhalb der Mammillarlinie in den VI. Interkostalraum verlagert und sehr resistent. Die Herztöne waren über allen Ostien unrein, sehr wenig begrenzt, jedoch nirgends von Geräuschen begleitet. Das fast ununterbrochene Erbrechen, welches nur zur Entleerung von geringen Mengen gallig gefärbter Flüssigkeit führte und die in kurzen Zwischenräumen aufeinander folgenden Durchfälle erhöhten noch den Erregungszustand des Patienten.

Unter Ruhelage, Kälteapplikation auf die Herzgegend, subkutaner Darreichung von Koffein (Coffein. natriobenzoic. 0,2) und später etwas Morphium (15 gtt. einer 1proz. Lösung von Morph. mur.) besserte sich der Zustand noch am gleichen Abend, und nach erfolgter Beruhigung trat Schlaf ein, so dass sich der Kranke am nächsten Morgen viel wohler fühlte.

Die nunmehr erst mögliche Aufnahme einer genauen Anamnese ergab folgende Daten:

Vater und Mutter sind in hohem Alter an unbekannten Krankheiten gestorben, ebenso starben drei Geschwister, weitere vier, sowie die Frau und ein Kind sind gesund; ein Kind starb gleich nach der Geburt, die Frau hat dreimal abortiert. Vor vier Jahren machte er einen Typhus durch, sonst war er angeblich nie krank.

Seit zwei Monaten bekommt er nach etwas grösseren körperlichen Anstrengungen plötzlich starkes Herzklopfen und Ohnmachtsanwandlungen; dreimal traten stärkere mit kurzdauerndem Bewusstseinsverlust verbundene Anfälle auf. Der Verlauf war dann immer der, dass er sich nach kurzer Zeit etwas erholte, worauf sich krampfartiges Erbrechen und Durchfälle einstellten, und zwar kam es bis zu 15 Entleerungen im Tage; die Atemnot, die gleich zu Beginn des Anfalles auftritt, bleibt dann noch einige Tage bestehen, während die anderen Erscheinungen bereits abgeklungen sind.

Der Anfall am Tage der Aufnahme war früh aufgetreten; nachdem er sich etwas erholt hatte, war er nach Hause gegangen, wo er zum zweiten Male bewusstlos wurde.

Eine venerische Infektion wurde zugegeben, und zwar hatte er vor 30 Jahren einen weichen Schanker.

Er ist ein stärkerer Biertrinker und war früher ein starker Raucher (20 bis 25 Zigaretten und einige Virginiazigarren täglich), in der letzten Zeit hat er das Rauchen bedeutend eingeschränkt.

Die Untersuchung des Patienten ergab folgenden Befund (30. 10.): Die Hautdecken des kräftig gebauten und gut genährten Mannes sind etwas blass, die am Vorabend so bedeutende Zyanose ist gänzlich geschwunden. Eine bläuliche Verfärbung am linken Oberarm mit Schwellung hat er sich beim Falle zugezogen.

Die Pupillen sind ungleich, die linke ist etwas weiter als die rechte und reagiert auf Licht weniger prompt und ausgiebig als auf Konvergenz. Die Atmung ist noch dyspnoisch, und zwar lassen sich 32 Atemzüge in der Minute zählen. Der nun deutlich tastbare Radialpuls ist gut gefüllt und gespannt, leicht inäqual, arhythmisch, bei einer Frequenz von 80 Schlägen. Die jetzt mögliche Bestimmung des Blutdrucks ergibt einen systolischen Wert von 110 mm Hg (Sahli). Perkussorisch, sowie palpatorisch ist der gleiche Befund zu erheben wie am Vortage, bei der Auskultation lassen sich über der Valv. mitralis nach dem Absinken der Frequenz zwei leise Geräusche nachweisen, welche die durchwegs dumpfen Herztöne begleiten. Die Untersuchung der Lungen ergibt das Bestehen eines Volumen pulmonum auctum, und Pfeifen, Giemen mit spärlichem feuchten Rasseln beiderseits. Die Leber überragt etwa dreiquerfingerbreit den Rippenbogen und ist bei glatter Oberfläche von etwas derberer Konsistenz; Milztumor war keiner nachzuweisen. Der Harn war ohne pathologischen Befund.

Interessante Nebenbefunde bot die Beobachtung des Blutbildes. Am vierten Krankheitstage wurde die erste Blutuntersuchung vorgenommen. Die nebenstehende Tabelle möge eine Uebersicht über die Zahlen an diesem und den folgenden Tagen geben. Die Zählung der Erythrozyten zeigte das Bestehen einer ausgesprochenen



Datum	Erythrozyten	Hämoglobin (Sahli) g	Urobilin (Harn)	Urobilin (Stuhl)	Gesamt-Leukozyten	Lympho-zyten pCt.	Poly-nukleäre pCt.
1. 11.	7 005 000	14,7	++	++	7200	15	81
3. 11.	6 260 000	14,56	+++	+++	7400	19	74
5. 11.	5 000 000	14,2	+++	+++	7600	21,5	73

Polyzythämie mit zwar etwas über die Norm erhöhten, aber doch wie gewöhnlich relativ anämischen Hämoglobinwerten. Die Zahlen dürften im Anfall noch höhere Werte erreicht haben. Am Tage nach der Blutuntersuchung fiel eine leichte ikterische Verfärbung der Schleimhäute des Kranken auf, die sich an den folgenden Tagen bis zu einer stärkeren Gelbfärbung des ganzen Integumentes steigerte. Einige Tage nach dem Absinken der Erythrozytenzahlen waren auch die letzten Spuren der Verfärbung an den Sklerae verschwunden. Die allmählich immer stärker gewordene Urobilinausscheidung in Harn und Stuhl blieb noch längere Zeit nach Beobachtung normaler Blutwerte auf gleicher Höhe. Das leukozytäre Blutbild liess bei normalen Gesamtwerten eine relative, neutrophile Polynukleose mit Lymphopenie erkennen, näherte sich aber auch, übereinstimmend mit dem roten, rasch den normalen Verhältnissen. Dieses Verhalten konnte noch einige Male nach leichteren Anfällen in ähnlicher Weise beobachtet werden. Nie fielen, auch nicht in längeren Perioden anfallsfreier Zeiten die Erythrozytenwerte unter 5000000, auch blieb die Urobilinausscheidung immer abnorm hoch. Morphologisch waren keine pathologischen Veränderungen im Blutbilde nachzuweisen.

Zur Erklärung dieser durch Blutstauungen kardialen oder pulmonalen Ursprunges bedingten, oft ganz akut auftretenden Polyzythämien kommen vor allem zwei verschiedene Anschauungen in Betracht.

Grawitz vertritt den Standpunkt, dass es sich dabei nur um relative Aenderungen in der Zahl der roten Blutelemente handelt, bedingt durch Plasmaaustritt in die Gewebe, also um Eindickungserscheinungen. Die schon von Landois nachgewiesene Herabsetzung der Resistenz der Erythrozyten bei venösen Stauungen erklärt den stärkeren Zerfall der weniger widerstandsfähigen Elemente.

Demgegenüber steht die auf teleologischen Prinzipien fussende Auffassung, welche eine Analogie mit der Blutneubildung im Höhenklima auf den Reiz der Sauerstoffverarmung hin annimmt. Gegen diese Neubildungstheorie spricht das stets, wie auch in diesem Falle beobachtete Fehlen jeglicher Zeichen einer gesteigerten Regeneration. Ich möchte hier auch auf die Auffassung Pribram's verweisen, der mit Rücksicht auf die bei Polyzythämien gefundenen abnorm hohen Cholesterinwerte im Serum, eine Schutzwirkung desselben auf die alten, dem Untergange verfallenen Erythrozyten annimmt; dies würde das Zustandekommen der Polyzythämie erklären und nach Verschwinden derselben die gesteigerte Urobilinausscheidung, fraglich wäre nur die Herkunft der Cholesterinämie.

II. Analyse der Herzunregelmässigkeiten.

Von Prof. Dr. J. Rihl.

Bemerkungen zur Methodik der Untersuchung.

Die Analyse der Herzunregelmässigkeiten dieses Falles wurde auf Grund einer grossen Anzahl von graphischen Aufnahmen des Arterien- und Venenpulses, des Herzstosses und der Atmung sowie auf Grund mehrerer elektrokardiographischer Aufnahmen vorgenommen.



Was die Methodik der Aufnahme des Arterien- und Venenpulses, das Herzstosses und der Atmung anbelangt, so war es — abgesehen von einer einzigen Radialpulsaufnahme, bei der der Jaquet'sche Sphygmograph verwendet wurde, — dieselbe, welche H. E. Hering auf der propädeutischen Klinik eingeführt hatte und über welche der Eine von uns kürzlich berichtet hat[1]).

Es wurde zumeist so vorgegangen, dass zunächst eine lange Reihe von Arterienpulsen allein oder bei gleichzeitiger Verzeichnung der Atmung geschrieben wurde und dann mehrere kurz dauernde gleichzeitige Aufnahmen des Arterienpulses (Rechte Kubitalaterie) bzw. des Herzstosses und Jugularvenenpulses vorgenommen wurden.

Die Aufnahme der Elektrokardiogramme geschah mit dem grossen Edelmann'schen Saitengalvanometer der propädeutischen Klinik, welches von H. E. Hering auf dieser aufgestellt worden war. Als Elektroden dienten mit salzhaltigem Leitungswasser beschickte Wannen, in die die Extremitäten eintauchten. Der Körperstrom wurde teils durch einen Gegenstrom, teils durch Einschaltung eines Kondensors mit einer Kapazität von 22 Mikrofarad kompensiert. Die Art der Kompensation sowie die Art der Ableitung ist bei den einzelnen der Mitteilung beigegebenen elektrokardiographischen Aufnahmen immer angegeben. Die Saitenspannung war eine solche, dass auf der Kurve ein Saitenausschlag von 10 mm einer Spannungsdifferenz von $^1/_{1000}$ Volt entsprach.

Lang andauernde graphische Aufnahmen des Arterienpulses bei gleichzeitiger Verzeichnung der Atmung sowie gleichzeitige Aufnahme des Arterien- und Venenpuls bei Atemstillstand wurden am 31. 10., 1. 11., 15. 11., 15. 12. 1913, 7. und 17. 1. 1914 vorgenommen. Am 15. 12. wurden auch gleichzeitige Aufnahmen des Herzstosses und Venen- bzw. Karotispulses geschrieben. Elektrokardiographische Aufnahmen wurden am 28. 11. 1913 und 15. 12. 1913 und 8. 1. 1914 gemacht.

Die Herzunregelmässigkeit in der anfallsfreien Zeit.

Besprechung der graphischen Aufnahmen.

Ausserhalb der Anfälle war nur sehr selten längere Zeit hindurch ein vollständig regelmässiger Arterienpuls zu fühlen. Fast immer liessen sich Unregelmässigkeiten des Pulses nachweisen, welche sich im Auftreten langer Pulsperioden äusserte. Ausserhalb der Anfälle schwankte die Minutenfrequenz der regelmässigen Pulsfolge zwischen 68 und 84.

Arterienpulsaufnahmen.

Die Ausmessung der Arterienpulskurven ergab, dass die langen Pulsperioden bei den am 7. und 17. 1. erfolgten Aufnahmen meist genau der Dauer zweier normaler Pulsperioden entsprachen, an den anderen Tagen wurden gelegentlich auch Pulsperioden beobachtet, die, wenn auch nicht sehr bedeutend, so doch deutlich länger als zwei Normalperioden waren.

1) J. Rihl, Die graphische Aufnahme des Arterien- und Venenpulses, des Herzstosses und der Atmung auf der propäd. Klinik. Prager med. Wochenschr. 1913. Nr. 42.



Es ist zu bemerken, dass an diesen Tagen sich die Minutenfrequenz der regelmässigen Pulsfolge nahe ihren unteren Grenzwerten bewegte.

Gleichzeitige Arterien- und Venenpulsaufnahmen.

Die Analyse der Venenpulskurve ergab, dass jedem Arterienpuls drei Wellen entsprachen, die sich durch ihre Zeit- wie Formverhältnisse als Vorhof-, Karotis- und Kammerstauungswelle darstellten, wobei die letztere nur in ihrem aufsteigenden Schenkel ausgeprägt erschien. Das Intervall a—c b betrug etwa ein Fünftel Sekunde. Den langen Pulsperioden entsprachen gleich lange Vorhofperioden, so dass die Unregelmässigkeiten durch entsprechend lange Stillstände des ganzen Herzens bedingt erschienen. Figur 1 zeigt eine am 15. 11. 13 gewonnene gleichzeitige Venen- und Arterienpulsaufnahme. Man sieht zwei lange Vorhofperioden, von denen die erste ziemlich genau die Dauer der beiden nachfolgenden, die zweite die der beiden vorhergehenden Vorhofperioden aufweist. Figur 2 zeigt eine am 1. 11. 13 gewonnene gleichzeitige Venen-Arterien-Pulsaufnahme. Man sieht drei einander unmittelbar folgende lange Vorhofperioden, von denen die erste $9^1/_2$ Fünftelsekunden, die zweite etwas weniger als $9^1/_2$ Fünftelsekunden, die dritte 9 Fünftelsekunden lang ist. Die dieser letzten langen Vorhofperiode folgende Vorhofperiode hat etwa eine Dauer von $4^1/_2$ Fünftelsekunden, die weiteren Vorhofperioden etwa 4 Fünftelsekunden. Es sind hier also die langen Vorhofperioden sämtlich länger als es der Dauer der zwei nachfolgenden Normalperioden entspricht. Wichtig ist hervorzuheben, dass die erste Normalperiode etwas länger ist als die übrigen, dabei gerade halb so lang wie die vorhergehende lange Vorhofperiode. Die Erscheinung, dass einer langen Vorhofperiode, die den Zeitwert zweier Normalperioden überschreitet, eine ein wenig verlängerte normale Vorhofperiode folgt, ist nicht in allen Fällen zu beobachten, in denen über den Zeitwert zweier Normalperioden verlängerte Vorhofperioden vorkommen.

Das Intervall a—c b zeigt nach einer Verlängerung der Vorhofperioden keine nachweisbare Veränderung seiner Dauer.

Elektrokardiogramme.

Auch aus den elektrokardiographischen Aufnahmen geht hervor, dass die Unregelmässigkeit des Herzschlages auf einem Stillstand des ganzen Herzens beruht. Wir bilden hier sechs elektrokardiographische Aufnahmen ab, von denen die ersten drei mit Kondensator, die letzten drei mit Kompensation durch Gegenstrom aufgenommen wurden.

Figur 3 und 6 sind bei Ableitung I, Figur 4 und 7 bei Ableitung II, Figur 5 und 8 bei Ableitung III aufgenommen. Wir sehen bei allen Aufnahmen die Zacken P, R, S, und T. P ist am schwächsten bei Ableitung I, stärker bei Ableitung II und III ausgeprägt. Bei Ableitung II an einzelnen Stellen auch bei Ableitung III sieht man eine Verdopplung des Gipfels. R ist am höchsten bei Ableitung II, bei Ableitung III am kleinsten. S ist bei Ableitung II und III deutlicher als bei Ableitung I. T ist bei allen drei Ableitungen negativ. Patient zeigte während der Aufnahmen sehr häufig Aenderungen in der Intensität des Körperstromes, die an den Wanderungen der Galvanometersaite bei den mit Kompensation durch



Gegenstrom gewonnenen Kurven zum Ausdruck kamen. An den mitgeteilten Elektrokardiogrammen entspricht die Dauer einer langen Vorhofperiode ziemlich genau der Dauer zweier Normalperioden.

Deutung der Herzunregelmässigkeit als Vorhofsystolenausfall.

Mit Rücksicht darauf, dass an einzelnen Tagen die langen Vorhofperioden stets ganz genau dem Zeitwert zweier Normalperioden entsprachen, ist kein Zweifel, dass man hier die Unregelmässigkeiten als Ueberleitungsstörungen von der Stätte der Ursprungsreize zum Vorhof auffassen muss[1]).

Aber auch in jenen Fällen, in denen die langen Perioden ein wenig länger sind als zwei normale Perioden (Fig. 2) wird man im Hinblick darauf, dass die einzelnen langen Perioden untereinander in ihrer Dauer nur wenig variiren und auch nur immer um ganz geringe Werte sich von dem Zeitwert zweier Normalperioden entfernen, eine solche Ueberleitungsstörung annehmen. Für die Erklärung der Erscheinungen, dass die langen Vorhofperioden länger sein können als zwei Normalperioden erscheint vor allem zu berücksichtigen, dass in manchem dieser Fälle die der langen Vorhofperiode nachfolgende Normalperiode auch ein wenig verlängert ist. Es scheint dies darauf hinzuweisen, dass die Erscheinungen der den Zeitwert zweier Normalperioden übertreffenden langen Periode dadurch zustandekommt, dass zur Zeit des Vorhofsystolenausfalles die Bildung der Ursprungsreize ein wenig verlangsamt ist; wir kommen auf diesen Umstand später zurück.

Ueber die Häufigkeit und Art des Auftretens der Vorhofsystolenausfälle.

Zu gewissen Zeiten wurden bei dem ruhig im Bette liegenden Patienten die Vorhofsystolenausfälle nur ganz sporadisch beobachtet. Es ist interessant, dass unter diesen Umständen das Auftreten der Vorhofsystolenausfälle immer in ganz bestimmter Beziehung zur Atemphase stand, insofern als sie nur im Gefolge der Exspiration auftraten. Bei etwas grösserer Häufigkeit der Vorhofsystolenausfälle konnte man gelegentlich stundenlang hindurch beobachten, dass mit jeder Exspiration ein Vorhofsystolenausfall eintrat. Diese Erscheinung ist in Figur 9 zu sehen. Wenn man sich den Zeitpunkt jener Ursprungsreize, die nicht vom Vorhofe beantwortet werden, in die Arterienkurve einträgt, so sieht man, dass er an das Ende der Exspiration fällt. Bei sehr grosser Häufigkeit der Vorhofsystolenausfälle liess sich eine Beziehung zur Atemphase nicht mehr erkennen. Oft wurde der Vorhofsystolenausfall nach jedem dritten Ursprungsreiz beobachtet, wodurch das Bild einer kontinuierlichen Vorhofbigeminie zustandekam. Oft wurde auch längere Zeit hindurch Vorhofsystolenausfall nach jedem zweiten

1) In keinen der von uns aufgenommenen Elektrokardiogramme war eine Andeutung einer Aktion des Sinus zur Zeit der Vorhofsystolenausfälle zu sehen, was mit dem von Schottmüller (Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 6) und von Lewis (Clinical Electrocardiography, p. 101) veröffentlichten Elektrokardiogrammen von Vorhofsystolenausfall in Einklang steht. Dieser Umstand spricht auch dagegen, in diesem Falle die Verdoppelung des Gipfels der Zacke T mit der Tätigkeit der Sinusmuskulatur in Zusammenhang zu bringen.



Ursprungsreiz gesehen, wodurch es zu einer regelmässigen Bradykardie kam. An jenen Kurven, in denen eine solche Bradykardie verzeichnet ist, sieht man, dass die langen Vorhofperioden stets deutlich länger sind, als es dem Zeitwert zweier Normalperioden entspricht. Nur ein einziges Mal wurde ein Pulsstillstand beobachtet, dessen Dauer sich nicht dem Zeitwert zweier Normalperioden näherte, sondern viel länger war. Leider wurde nur der Arterienpuls registriert, welcher in Figur 10 wiedergegeben ist. Wir sehen zunächst eine regelmässige Pulsfolge von 75 in der Minute, ganz plötzlich tritt ein langer Pulsstillstand auf, dessen Dauer 18 Fünftelsekunden beträgt. Hierauf folgt eine Pulsperiode von nicht ganz 9 Fünftelsekunden Dauer, dann kommen wieder vier Pulsperioden, deren Dauer der dem langen Stillstand vorausgehenden regelmässigen Pulsfolge entspricht, an die sich wieder längere Pulsperioden von 10 bis $10^3/_4$ Fünftelsekunden Dauer reihen. Jene langen Pulsperioden, deren Dauer zwischen 9 und $10^3/_4$ Fünftelsekunden schwankt, dürfte man, wie schon früher erörtert, wohl so erklären, dass es sich um einen Vorhofsystolenausfall bei gleichzeitiger Frequenzherabsetzung der Ursprungsreize handelt. Schwieriger ist es sich ein Urteil über die Genese des 18 Fünftelsekunden langen Pulsstillstandes auszusprechen. Doch dürfte man mit Rücksicht darauf, dass 18 Fünftelsekunden den doppelten Wert der nachfolgenden langen Pulsperiode von etwa 9 Fünftelsekunden und den Wert von vier vorausgehenden Vorhofperioden nicht sehr wesentlich überschreiten, daran zu denken haben, dass es sich hier vielleicht darum handelt, dass drei Ursprungsreize vom Vorhof nicht beantwortet wurden.

Auf den Einfluss des Atemstillstandes, der Muskelbewegung und des Vagusdruckes auf das Auftreten von Vorhofsystolenausfällen werden wir im nächsten Abschnitte bei der Erörterung der Pathogenese des Vorhofsystolenausfalles in unserem Falle zu sprechen kommen.

Auf den Zusammenhang der zwischen dem Fehlen bzw. der geringen Ausprägung der frequenzhemmenden Vaguswirkung und der überleitungshemmenden besteht, wollen wir hier nicht eingehen. Ich verweise auf die einschlägigen Bemerkungen H. E. Hering's über die Beeinflussung der Vorhoffrequenz durch Vagusreizung und das Auftreten von Kammersystolenausfällen (Verh. d. patholog. Gesellschaft in Erlangen 1910).

Zur Pathogenese des Vorhofsystolenausfalls.

Zum Ausgangspunkt unserer diesbezüglichen Erörterungen wollen wir die Besprechung der Vagusdruckversuche machen. An unserem Patienten wurde wiederholt der Vagusdruck in der von Czermak angegebenen Weise vorgenommen. Sehr klar tritt die Wirkung des Vagusdruckversuches dann auf, wenn er zu einer Zeit vorgenommen wurde, wo ganz regelmässig mit jeder Exspiration ein Vorhofsystolenausfall einherging. Figur 11 zeigt die Erscheinung bei rechtsseitigem Vagusdruck, Figur 12 bei linksseitigem unter den angegebenen Umständen. Es ist zu sehen, dass sowohl bei rechtsseitigem, wie bei linksseitigem Vagusdruck eine Anzahl einander unmittelbar folgender langer Vorhofperioden auftritt. In beiden Figuren ist die zweite lange Pulsperiode deutlich länger als es dem Zeitwert zweier Normalperioden entspricht, wogegen die übrigen langen Pulsperioden



mehr oder minder genau diesem Zeitwerte entsprechen. Wir müssen aus diesem Verhalten eine zweifache Vaguswirkung erschliessen, erstens eine, die die Ueberleitung der Erregung von der Stätte der Ursprungsreize nach dem Vorhof hemmt, eine Wirkung, welche sich in dem gesteigerten Auftreten des Vorhofsystolenausfalls dokumentiert; zweitens eine frequenzhemmende, welche sich in dem Umstande äussert, dass vor allem die zweite lange Pulsperiode gegenüber der Dauer zweier Normalperioden verlängert ist. Die frequenzhemmende Wirkung tritt gegenüber der überleitungshemmenden weit zurück. Bei den beiden Figuren wurde die Atmung mit reproduziert, um zu zeigen, dass die Veränderungen des Pulses auf Vagusdruck hin nicht etwa nur durch eine durch den Vagusdruckversuch ausgelöste Aenderung der Atmungsform bewirkt sind. Es ist zu bemerken, dass sich bei dem Vergleich der beiden mitgeteilten Figuren als auch anderer Versuche ein wesentlicher Unterschied in der Wirkungsweise des rechten und linken Vagus nicht ergebenhat. Die Tatsache, dass beim Vagusdruckversuch in diesem Falle sich die Vaguswirkung vor allem im Auftreten von Ueberleitungsstörungen von der Bildungsstätte der Ursprungsreize zu den Vorhöfen äussert, führt uns zum Verständnis des Zusammenhanges des Vorhofsystolenausfalles mit der Exspiration. Wir müssen in diesem Zusammenhang eine besondere Erscheinungsweise der respiratorischen Arrhythmie erblicken, bei der sich die Aenderungen im Vagustonus nicht im Sinne einer Frequenzänderung, sondern im Sinne einer Ueberleitungsstörung geltend machen. Interessant ist es, dass gelegentlich während eines Atemstillstandes der Vorhofsystolenausfall ungefähr in dem durch die vorhergehende Atemfrequenz gegebenen Typus weiterbestand (Fig. 13). Diese Erscheinung macht unserem Verständnis keine weiteren Schwierigkeiten, wenn wir einerseits die Tatsache, dass periodische auf Aenderung des Vagustonus sich beziehende Frequenzänderungen während eines Atemstillstandes gelegentlich beobachtet werden, andererseits den Umstand, dass in diesem Falle Vaguserregung vor allem Vorhofsystolenausfall bewirkt, in Erwägung ziehen.

Von dem Standpunkte, dass eine die Ueberleitung hemmende Vaguserregung eine Rolle für das Zustandekommen der Vorhofsystolenausfälle spielt, wird auch die Beobachtung verständlich, dass durch Muskelbewegung, welche bekanntlich den Vagustonus herabsetzt und den Acceleranstonus steigert, die Vorhofsystolenausfälle für längere Zeit zum Verschwinden gebracht werden können; es braucht hierbei keine Frequenzsteigerung des Pulses einzutreten.

Im Hinblick darauf, dass in dem vorliegenden Falle beim Vagusdruckversuch die überleitungshemmende Wirkung mit einer wenn auch geringen frequenzhemmenden Wirkung verbunden ist, darf man die Frequenzherabsetzung der Ursprungsreize, die manchmal mit dem Vorhofsystolenausfall einhergeht, auf eine frequenzhemmende Vaguswirkung beziehen.

Die Herztätigkeit im Anfalle.

Eine graphische Aufnahme der Herztätigkeit wurde nur während eines Anfalles aufgenommen. Es handelte sich um einen leichten Anfall am 15. 12. 13. Fig. 14 zeigt uns eine gleichzeitige Arterien- und Venen-



pulsaufnahme, Fig. 15 und 16 gleichzeitige Herzstoss- und Venenpulsaufnahmen während dieses Anfalles. Die drei Aufnahmen liegen zeitlich nicht weit auseinander. Fig. 14 wurde 10 Uhr 15 Min., Fig. 15 und 16 um 10 Uhr 22 Min. ziemlich rasch hintereinander gemacht. Wie sich aus der Arterien- bzw. Herzstosskurve ergibt, beträgt die Frequenz der Kammer in allen drei Figuren etwa 136 in der Minute. Etwa eine Viertelstunde später wurden Elektrokardiogramme aufgenommen.

Arterienpuls- und Herzstosskurven.

Betrachten wir die Arterienpulskurve in Fig. 14, so fällt ein Alternieren der Pulsgrösse auf, wobei der kleinere Puls etwas nachzeitig ist, das heisst die Entfernung zwischen dem grösseren und kleineren Pulse grösser ist als zwischen dem kleineren und nachfolgendem grösseren. Dieses zeitliche Verhalten genügt wohl schon, um eine kontinuierliche Bigeminie als Ursache für das Alternieren der Pulsgrösse auszuschliessen und letzteres auf einen Kammeralternans zurückzuführen[1]). Wir besitzen überdies noch gleichzeitige Karotispuls- und Herzstossaufnahmen, aus denen unmittelbar hervorgeht, dass den kleineren Pulsen keine vorzeitigen Kammerkontraktionen entsprechen. Wir verzichten jedoch auf die Wiedergabe dieser Kurven, weil an diesen Kurven der alternierende Grössenunterschied des Herzstosses nicht gut zum Ausdrucke kommt. Sehr deutlich dagegen sind diese alternierenden Grössenunterschiede des Herzstosses in Fig. 15 und 16 zu sehen, in denen gleichzeitig mit dem Herzstoss der Venenpuls verzeichnet wurde.

Venenpulskurven.

Was den Venenpuls anbelangt, so entsprechen jedem Puls bzw. Kammerschlag drei Wellen, welches ich infolge ihrer Zeit- und Formverhältnisse als a, c und v s darstellen und auf eine normale Sukzession des Herzschlages schliessen lassen. Auffallend ist, dass auch im Venenpuls alternierende Grössenänderungen vorhanden sind, welche sich insbesondere in der a- und v s-Welle ausprägen. Mir scheint jedoch die alternierende Grössenänderung der a-Welle nicht zu genügen, um auf einen Vorhofalternans schliessen zu dürfen, da die Grössenänderungen möglicherweise nur durch das verschiedene Niveau, von welchem sich die a-Wellen erheben, bedingt sein können. Ob dadurch auch die stellenweise sehr deutlichen Formunterschiede der a-Welle zu erklären sind, möge dahingestellt sein. Sehr augenfällig ist der Grössen- und Formunterschied alternierender v s-Wellen. Auf Fig. 14 sieht man, dass dem kleinen Kubitalpuls, auf Fig. 15 und 16 dem kleinen Kammerspitzenstoss die grössere v s-Welle entspricht. Wir haben es hier also mit einer Gegensinnigkeit im Verhalten der v s-Wellen des Venenpulses und des Arterienpulses bzw. Herzspitzenstosses zu tun. Ich verweise diesbezüglich auf meine Mitteilung „Experimentelle Untersuchungen über den Venenpuls bei Herzalternans[2])".

---

1) Vgl. J. Rihl, Herzalternans beim Menschen. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 10.

2) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1912. Bd. 10. S. 317.



Elektrokardiogramme.

Fig. 18 zeigt eine elektrokardiographische Aufnahme bei Ableitung II, man erkennt, dass die Zacke R deutliche periodisch wiederkehrende Grössenänderungen zeigt. Diese Perioden entsprechen in ihrem Rhythmus vollständig dem Rhythmus der gleichzeitig gezählten Atmung, so dass wir die periodischen Grössenänderungen ohne weiteres mit der Atmung in Zusammenhang bringen können. Eben solche periodische Grössenänderungen zeigt die Zacke S. Den grösseren R-Zacken folgen auch die grösseren S-Zacken, nach der kleinsten R-Zacke ist S gerade nur angedeutet. Auf S folgt eine deutliche, nach aufwärts gerichtete Zacke, deren Grösse und Form mit der Respiration einhergehende periodische Aenderungen zeigt.

Jeder R-Zacke geht in einem Intervall, das etwas weniger als $^1/_5$ Sekunde beträgt, eine Zacke P voran, die man eben wegen ihres zeitlichen Verhältnisses zur R-Zacke und wegen ihrer Form auf die Vorhoftätigkeit beziehen darf.

Die einzelnen Vorhof- bzw. Kammerperioden sind nicht ganz gleich lang, sondern zeigen periodisch wiederkehrende Aenderungen ihrer Dauer, welche zu den periodischen Grössenänderungen der Zacken des Elektrokardiogramms Beziehung haben.

Da, wo infolge dieser Frequenzänderungen P auf das vorhergehende R in einem grösseren Intervall folgt, zeigt die Kurve unmittelbar vor dem Anstieg des P eine Einsenkung, die wohl etwas mit der Zacke T zu tun haben dürfte.

Fig. 17 zeigt eine elektrokardiographische Aufnahme bei Ableitung I, Fig. 19 eine solche bei Ableitung III. Man erkennt in beiden Figuren die Zacken P, R, S. Das Herabgehen der Kurve vor P bei Ableitung III darf vielleicht als eine Andeutung eines negativen T aufgefasst werden. Auffallend ist die auch schon bei Ableitung II beschriebene auf S unmittelbar folgende nach aufwärts gerichtete Zacke. In den uns vorliegenden Aufnahmen bei Ableitung I und III sind, wenn wir von geringen Grössenänderungen der Zacke S bei Ableitung I absehen, mit der Atmung einhergehende periodische Grössenänderungen der Zacken nicht deutlich ausgeprägt[1]).

Zur Pathogenese der Tachykardie.

Aus den während des tachykardischen Anfalls gewonnenen graphischen Aufnahmen geht hervor, dass zur Zeit der Tachykardie eine normale Sukzession von Vorhof und Kammer bestand, wobei das Verhalten der Zacke P des Elektrokardiogrammes keinen Anhaltspunkt für die Annahme einer heterotopen Reizbildung gibt.

Während des Anfalles wurde niemals ein Vorhofsystolenausfall beobachtet.

1) In keiner der elektrokardiographischen Aufnahmen finden sich alternierende Grössen- oder Formveränderungen ausgeprägt, obgleich unmittelbar vorher und unmittelbar nachher aufgenommene Arterienpuls- (bzw. Herzstoss- und Venenpuls-) Kurven einen deutlichen Alternans erkennen liessen.



Suchen wir uns eine Vorstellung über die Pathogenese des Anfalles zu bilden, so werden wir auf eine Bedingung hingewiesen, welche 1. eine Frequenzsteigerung der Ursprungsreize, 2. eine Förderung der Ueberleitung von der Stätte der Ursprungsreize zum Vorhof bewirkt. Beides liesse sich durch die Annahme einer Herabsetzung des Vagus bzw. einer Steigerung des Acceleranstonus in befriedigender Weise erklären.

Einschlägige Literatur.

Dass das Vorkommen von Vorhofsystolenausfall, welches im Säugetierexperiment zuerst von H. E. Hering festgestellt wurde, auch in das Bereich der klinischen Beobachtung fällt, ist bereits in einer Anzahl von Fällen einwandfrei nachgewiesen worden und zwar sowohl durch Analyse der Venenpulskurve, sowie durch die des Elektrokardiogrammes. Auf eine kritische Besprechung der einzelnen Fälle soll hier nicht eingegangen werden.

Welche Bedeutung einer Vaguserregung bei dem Zustandekommen des Vorhofsystolenausfalls zukommen kann, wurde in meiner Mitteilung „Klinische Beiträge zur Kenntnis der Ueberleitungsstörung von der Bildungsstätte der Ursprungsreize zum Vorhof“[1]) gezeigt. In dem in dieser Mitteilung veröffentlichten Falle hatte Vagusdruck keinen frequenzhemmenden Einfluss auf die Bildung der Ursprungsreize. Es bestand also ein Verhalten, welches sehr dem in der vorliegenden Mitteilung beschriebenen ähnelt, wo der Vagusdruck nur eine sehr geringe frequenzhemmende Wirkung zur Folge hat. In meiner ersten Mitteilung findet sich keine Angabe, welcher Vagus gedrückt wurde.

Die spontanen Vorhofsystolenausfälle, welcher der von mir seinerzeit beschriebene Fall zeigt, wurden auf eine durch Digitalismedikation bedingte Vaguserregung bezogen. In dieser Beziehung ist es von besonderem Interesse, hervorzuheben, dass der in der vorliegenden Mitteilung veröffentlichte Fall, solange er von uns beobachtet wurde, nicht unter Digitaliseinfluss stand.

Da Digitalis, wie aus der Mitteilung von Tabora[2]) hervorgeht, eine direkte Wirkung auf das atrioventrikuläre Bündel entfaltet, so erscheint die Vermutung nicht ganz ausgeschlossen, dass dem Digitalis vielleicht auch eine direkte Wirkung auf das Substrat der Ueberleitung von der Bildungsstätte der Ursprungsreize zum Vorhof zukommt und man könnte daran denken, dass für das Auftreten bei dem Vorhofsystolenausfall unter Digitalismedikation ausser einer zentralen Vaguserregung noch die ebenerwähnte direkte Wirkung der Digitalis in Betracht kommen könnte.

Da in dem vorliegenden Falle kein Digitalis gegeben wurde, so haben wir keinen Anlass zu dem Bedenken, dass hier die gleiche Ursache, welche die zentrale Vaguserregung hervorruft, auch noch eine direkte Wirkung auf das Substrat der Ueberleitung von der Bildungsstätte der Ursprungsreize zum Vorhof hervorruft, wobei natürlich die Frage, ob in diesem Fall

1) Deutsches Archiv f. klin. Med. 1908. Bd. 94. S. 286.

2) v. Tabora, Ueber experimentelle Erzeugung von Kammersystolenausfall und Dissoziation durch Digitalis. Diese Zeitschr. 1906. Bd. 3. S. 499.



eine anderweitige direkte Schädigung dieses Systems besteht, offenbleibt, obgleich das Verschwinden der Anfälle während der tachykardischen Anfälle sehr gegen das Vorhandensein einer solchen direkten Schädigung spricht.

Was die Beziehung des Vorhofsystolenausfalles zu respiratorischen Schwankungen des Vagustonus anbelangt, so sind unseres Wissens bisher nur von Kenneth H. Stokes[1]) Beobachtungen mitgeteilt worden, welche wohl in diesem Sinne zu deuten sind. Wir verweisen auf die Fig. 2 und 4 der Mitteilung des genannten Autors. Durch Fig. 2 erscheint die Beziehung des Vorhofsystolenausfalles zu den respiratorischen Schwankungen im Vagustonus dahin gekennzeichnet, dass im Gefolge der Inspiration der Vorhofsystolenausfall vorübergehend verschwindet. In Fig. 4 ist die Atmung leider nicht gleichzeitig verzeichnet. Fig. 1 der genannten Mitteilung ist schwer zu analysieren, da man nicht weiss, inwieweit das Auftreten langer Pulsperioden etwa nur durch mit der Atmung einhergehende Herabsetzung der Frequenz der Ursprungsreize bedingt ist. Ueber Vagusdruckversuche berichtete der Autor nicht[2]).

Zusammenfassung.

In dem hier mitgeteilten Falle liessen sich in der anfallsfreien Zeit auf Grund gleichzeitiger Arterien- und Venenpulsaufnahmen, sowie auf Grund von Elektrokardiogrammen Störungen der Ueberleitung von der Bildungsstätte der Ursprungsreize zum Vorhof (Vorhofsystolenausfälle) nachweisen.

Gelegentlich wurden Vorhofperioden beobachtet, welche länger waren als es dem Zeitwerte zweier Normalperioden entsprach. Diese Erscheinung wurde durch eine den Vorhofsystolenausfall begleitende Frequenzherabsetzung der Ursprungsreize erklärt, zumal unter diesen Umständen öfters auch noch eine Verlängerung der dem Vorhofsystolenausfall folgenden normalen Vorhofperiode gegenüber der Dauer der übrigen Vorhofperioden beobachtet wurde.

Bei nicht zu sehr gehäuftem Auftreten der Vorhofsystolenausfälle zeigten dieselben ein ganz bestimmtes zeitliches Verhältnis zur exspiratorischen Phase der Atmung, indem dieselben stets nur am Ende der Exspiration auftraten. Gelegentlich wurde stundenlang bei jeder Exspiration das Auftreten eines Vorhofsystolenausfalles beobachtet. Bei

1) Sinus arrythmia, associated with anginal attacks of a vasomoto type. Heart. 1910. Vol. I. p. 297.

2) Nach Fertigstellung des Manuskripts dieser Arbeit (Ostern 1914), dessen Drucklegung sich aus besonderen Gründen bis jetzt verzögerte, gelangte ich zur Kenntnis der Mitteilung von D. Danielopolo, Sur la dissociation sinoauriculaire. Arch. de mal. du coeur, 1913, p. 792. In derselben berichtet D. auch über Vorhofsystolenausfall und Beziehung desselben zur Atmung und bringt diese Erscheinung in Zusammenhang mit Vaguserregung. Unter Atropinwirkung verschwanden die Vorhofsystolenausfälle. Auf die erst kürzlich erschienene Arbeit von Eyster und Evans, Sino-auricular heart-block (Arch. of int. Med. Vol. XVI. p. 832) kann nicht mehr eingegangen werden.



Atemstillstand konnte mitunter das Fortbestehen der Vorhofsystolenausfälle in einem ungefähr dem Rhythmus der vorangehenden Atmung entsprechenden Typus beobachtet werden.

Bei sehr gehäuftem Auftreten der Vorhofsystolenausfälle war eine Beziehung zur Atemphase nicht mehr zu erkennen. Es trat unter diesen Umständen häufig eine scheinbare kontinuierliche Bigeminie, bedingt durch den Ausfall jeder zweiten Vorhofsystole, auf.

Durch Muskelbewegung konnten die Vorhofsystolenausfälle zum Verschwinden gebracht werden, ohne dass dabei eine Erhöhung der Schlagfrequenz des Herzens aufzutreten brauchte.

Einmal wurde das Auftreten eines sehr langen Pulsstillstandes beobachtet, der sich vielleicht durch den Ausfall von drei einander unmittelbar folgenden Vorhofsystolen verstehen lässt.

Vagusdruck bewirkte das Auftreten oder eine Steigerung der Vorhofsystolenausfälle bei geringfügiger Herabsetzung der Frequenz der Ursprungsreize. Ein Unterschied in der Wirkung des rechten und linken Vagus liess sich bei den Vagusdruckversuchen nicht nachweisen.

Es wird die Bedeutung der mit der Atmung einhergehenden Schwankungen des Vagustonus für das Zustandekommen der Vorhofsystolenausfälle bei dem vorliegenden Fall erörtert.

Auf Grund gleichzeitiger Arterien- und Venenpulsaufnahmen, sowie auf Grund von Elektrokardiogrammen wird gezeigt, dass im tachykardischen Anfall eine normale Sukzession von Vorhof und Kammer bestand und die Ursprungsreize wohl an normaler Stelle sich bildeten. Die Vorhofsystolenausfälle waren im Anfalle nicht vorhanden. Die Analyse der Arterienpuls- bzw. Herzstoss- und Venenpulskurven ergab das Vorhandensein eines Herzalternans, welcher sich an dem Elektrokardiogramme nicht ausprägte.

Es wird auf die Möglichkeit, den Anfall durch eine Herabsetzung des Vagus bzw. Steigerung des Acceleranstonus zu erklären, hingewiesen.

IV.

Aus der II. med. Universitätsklinik der Königl. Charité in Berlin
(Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. Fr. Kraus).

Ueber den Einfluss des Zwischenhirns auf den Stoffwechsel[1]).

Von

Dr. **Erich Leschke** und Dr. **Erich Schneider**.

(Hierzu Tafeln VI—VIII und 7 Abbildungen im Text.)

Die Tatsache, dass das Gehirn einen grossen Einfluss auf den gesamten Stoffwechsel des Organismus ausübt, ist durch zahlreiche Untersuchungen festgestellt worden; und zwar kommt dieser Einfluss nicht allein durch die Wirkung der Vasomotoren und der Sekretionsnerven zustande, sondern es gibt zweifellos im Gehirn auch bestimmte umschriebene Zentren, die einzelne Teilfunktionen des Stoffwechsels beherrschen und regulieren. Am besten ist bisher der Kohlehydratstoffwechsel in dieser Richtung untersucht, nachdem Claude Bernard seine klassische Entdeckung der Glykosurie nach Einstich in den Boden des vierten Ventrikels gemacht hatte. Ein höher gelegenes Zentrum, durch dessen Reizung man gleichfalls eine ausserordentlich starke Traubenzuckerausscheidung erzeugen kann, hat in jüngster Zeit Aschner im zentralen medialen Teil des Hypothalamus festgestellt.

Der Einfluss des Gehirns auf den Salz- und Wasserstoffwechsel kommt in erster Linie durch die Wirkung auf die Nierensekretion zustande. So hat Kahler im Corpus restiforme ein Zentrum nachgewiesen, durch dessen Reizung eine sehr starke Wasserausscheidung zustande kommt. Auch nach Verletzung des Zwischenhirns sind derartige Störungen des Wasserhaushalts beobachtet worden. Jungmann und Erich Meyer haben nach Einstich in den Boden des vierten Ventrikels, und zwar in den lateralen Teil des Funiculus teres, ausser der Polyurie auch eine starke Vermehrung der Kochsalzausschwemmung gefunden, die zweifellos auf einer direkten nervösen Beeinflussung der Nierensekretion beruht. Bei ihren Versuchen fand sich nun auch häufig eine Steigerung der N-Ausscheidung. Wir halten es für wahrscheinlich, dass auch diese Steigerung der N-Ausscheidung im wesentlichen auf die sekretionsfördernde Wirkung des von ihnen sog. „Salzstiches" auf die Zellen der gewundenen Harnkanälchen in der Niere zurückzuführen ist.

1) Die Versuche sind im Winter 1913 und Sommer 1914 ausgeführt worden. Die Veröffentlichung des im Juli 1914 fertiggestellten Manuskriptes ist infolge des Krieges hinausgeschoben worden.



Eine zerebrale Beeinflussung des N-Stoffwechsels und namentlich des Purinstoffwechsels hat im vergangenen Jahr Edgar Michaelis im Laboratorium unserer Klinik festgestellt. Seine auf Veranlassung von Herrn Prof. Brugsch ausgeführten Versuche hatten das Ergebnis, dass der Claude Bernard'sche Zuckerstich eine vorübergehende, sehr hohe Allantoinausscheidung und eine Aenderung der gesamten N-Ausscheidung bewirkt. Demnach findet sich in der Gegend des Zuckerzentrums auch ein Zentrum für den Purinstoffwechsel in der Leber, das wahrscheinlich auch Einfluss auf die Harnstoffbildung in der Leber und die Harnstoffausschwemmung durch die Niere besitzt.

All diese Zentren beeinflussen den Stoffwechsel auf dem Wege des vegetativen Nervensystems. Nun wissen wir aber durch neuere Untersuchungen, dass das sympathische Zentralorgan im Zwischenhirn gelegen ist und dass das zentrale Höhlengrau, im besondern der Hypothalamus, vielleicht den „Cortex sympathicus", wie wir ihn nennen möchten, darstellt. So haben Karplus und Kreidl durch elektrische Reizung des Infundibulum sympathische Wirkungen erzielt (Erweiterung der Pupillen, der Lidspalte und Zurückziehen des inneren Lides). Auch Edinger sieht aus anatomischen Gründen das zentrale Höhlengrau für einen Zentralapparat des Sympathikus an. Der mächtige Einfluss des Hypothalamus auf den gesamten Wärmehaushalt des Organismus ist gleichfalls durch die Untersuchungen der jüngsten Zeit sichergestellt worden. Krehl und Isenschmid und nach ihnen Leschke haben im medialen Teil der Regio subthalamica beiderseits ein wärmeregulierendes Zentrum gefunden, nach dessen Ausschaltung jedes Wärmeregulationsvermögen aufhört, und Citron und Leschke haben diese Feststellung dahin erweitert, dass auch das Fieber, und zwar sowohl das Infektions- wie das aseptische Fieber, lediglich durch Reizung dieses wärmeregulierenden Zentrums im sympathischen Zentralorgan des Hypothalamus entsteht.

Es war daher naheliegend, zu untersuchen, ob dieses sympathische Zentralorgan nicht auch einen Einfluss auf den gesamten Stoffwechsel, vor allem auf den Eiweissstoffwechsel besitzt. Dieser Gedanke hatte umsomehr Wahrscheinlichkeit für sich, als Aschner daselbst ein dem Zuckerzentrum im verlängerten Mark übergeordnetes Zentrum für den Kohlehydratstoffwechsel gefunden hatte; eine Feststellung, die wir aus eignen Versuchen durchaus bestätigen können.

Wir haben zu diesem Zwecke bei 25 Kaninchen und bei 2 Hunden mehr oder weniger ausgedehnte Verletzungen an den verschiedenen Stellen des Zwischenhirns gesetzt und dabei den N-Stoffwechsel, den Purinstoffwechsel, die Kochsalzausscheidung und den gesamten Stoffwechsel auf dem Wege der direkten Kalorimetrie untersucht.

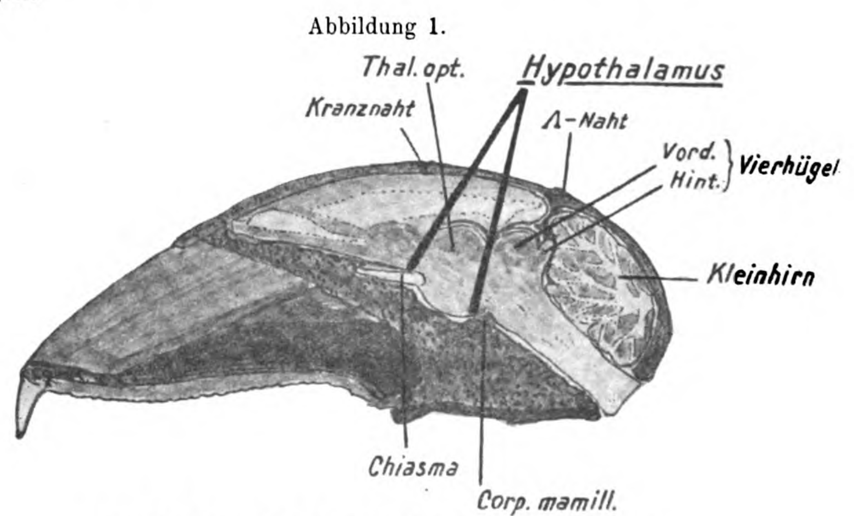
Die Operation (Hypothalamusstich) wurde in der Weise ausgeführt, dass analog wie bei dem von Leschke 1912 beschriebenen Zwischenhirnstich in der Pfeilnaht zwischen Kranz- und Lambdanaht trepaniert wurde. Hierauf wurde nach doppelter Unterbindung des Längssinus die Dura gespalten, die Hemisphären auseinandergeschoben, der Balken durchtrennt und, je nach der Lage der Trepanöffnung und der Haltung der Nadel, mit einer stumpfen Nadel oder einer dünnen Sonde eine



Stichverletzung in den hinteren, mittleren oder vorderen Teil des Thalamus und Hypothalamus gesetzt.

Abb. 1 veranschaulicht die Lage des Zwischenhirns auf einem sagittalen Schnitt des Kaninchenschädels in seinen topographischen Beziehungen.

Abbildung 1.



Lage des Kaninchenhirns im Schädel (Medianschnitt).

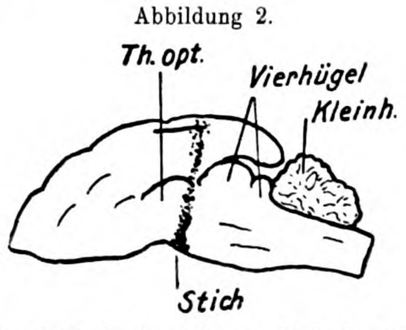
Nach Einstich in die hinteren Teile des Zwischenhirns bleiben die Tiere vollkommen munter und symptomlos. Nur wenn der Einstich nicht median, sondern mehr seitlich erfolgt, treten infolge der Reizung oder Verletzung motorischer Bahnen vorübergehende Zuckungen oder Krämpfe auf. Nach Einstich in die vordern Teile dagegen erblinden die Tiere häufig infolge der Verletzung des Chiasmas.

I. Der Einfluss des Zwischenhirns auf den Eiweiss-, Allantoin- und Salzstoffwechsel.

In mehreren Versuchen haben wir bei Stich in die medialen oder lateralen Teile des hinteren Abschnitts des Zwischenhirns niemals eine nennenswerte Beeinflussung des Allantoin- und Salzstoffwechsels gefunden.

Ein Beispiel hierfür bietet der Versuch an Kaninchen 12. Die Ausdehnung der Verletzung zeigt Abb. 2, den Verlauf der Stickstoff- und Allantoinausscheidung Tabelle I.

Abbildung 2.



Kaninchen 12. Stich in den hinteren Teil des Zwischenhirns.

Tabelle I. Kaninchen Nr. 12. 3150 g (20. 1.).

Tag	Nahrung	Gesamt-N	Allantoin	Bemerkungen
22. 1.	550 g Rübe	—	—	
23. 1.	480 „ „	—	—	
24. 1.	500 „ „	1,043 [1])	0,0090 [1])	[1]) Durchschnitt von 2 Tagen.
25. 1.	500 „ „	1,043 [1])	0,0090 [1])	
26. 1.	500 „ „	1,085 [1])	0,0098 [1])	
27. 1.	500 „ „	1,085 [1])	0,0098 [1])	
28. 1.	500 „ „	1,144	0,0100	
29. 1.	500 „ „	**0,886**	**0,0063**	**Stich ins Zwischenhirn** mit einer mit Höllenstein lösung benetzten Nadel.
30. 1.	500 „ „	1,041	0,0143	
31. 1.	500 „ „	0,679 [2])	0,0187 [2])	[2]) Durchschnitt von 2 Tagen.
1. 2.	500 „ „	0,679 [2])	0,0187 [2])	
2. 2.	500 „ „	0,0781 [2])	—	
3. 2.	500 „ „	0,0781 [2])	—	
7. 2.	—	—	—	Tod des Tieres.

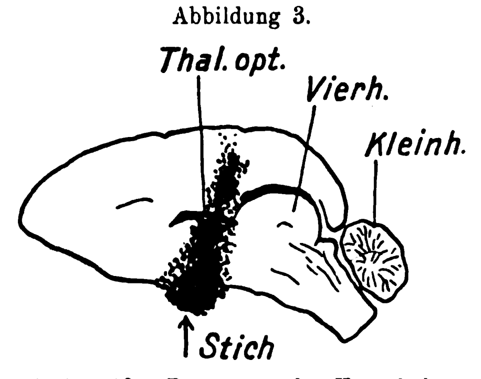
Temperaturen am Tage der Operation:
1 Stunde nach der Operation 38,9°
2 Stunden „ „ „ 39,3°
4½ Stunde „ „ „ 39,6°

Temperatur unverändert. Stickstoff- und Allantoinausscheidung herabgesetzt.

Dieser Versuch zeigt also, dass die ausserordentliche starke Reizung der hinteren medialen Teile des Hypothalamus, wie sie durch den Einstich einer mit 5proz. Silbernitratlösung benetzten Nadel erzeugt wurde, die Ausscheidung des Gesamtstickstoffs und des Allantoins herabgesetzt hat. Nach der Operation zeigt die Kurve der N-Ausscheidung einen Abfall von 18 pCt., die der Allantoinausscheidung von 37 pCt., der jedoch die Grenzen der normalerweise zur Beobachtung kommenden Tagesschwankungen nur wenig überschreitet. Besonders hervorgehoben sei auch, dass die Körpertemperatur durch diese Zwischenhirnreizung in keiner Weise beeinflusst wurde.

Eine ausgedehntere Verletzung der medianen Teile des Zwischenhirns wurde in einem folgenden Versuche (Kaninchen 13) gesetzt, indem durch Bewegung der eingestochenen Nadel nach vorn fast der gesamte mediane Teil des Hypothalamus durchtrennt wurde. Die Ausdehnung der Verletzung zeigt im sagittalen Schnitt Abb. 3. Nach den Seiten hatte die Verletzung jedoch nur eine sehr geringe, kaum 1 mm betragende Ausdehnung.

Abbildung 3.



Kaninchen 13. Zerstörung des Hypothalamus.



Den Einfluss dieser ausgedehnten Verletzung des Zwischenhirns auf die Ausscheidung von Stickstoff, Allantoin und Chlor zeigt Tabelle II.

Tabelle II. Kaninchen Nr. 13. 2880 g (20. 1.).

Tag	Nahrung	Gesamt-N	Allantoin	Chlor	Bemerkungen
17. 1.	500 g Rübe	1,113	—	—	
18. 1.	500 „ „	1,082	—	—	
19. 1.	500 „ „	1,019	0,0155 [1])	0,650 [1])	[1]) Durchschnitt aus 2 Tagen.
20. 1.	415 „ „	0,960	0,0155 [1])	0,650 [1])	
21. 1.	400 „ „	0,966	0,0074	0,497	
22. 1.	200 „ „	**0,718**	**0,0153**	**0,507**	**Stich ins Zwischenhirn,** Zerstörung d. Hypothalamus.
23. 1.	200 „ „	**0,523**	0,0140	0,812	
24. 1.	400 „ „	0,965 [2])	0,0073 [2])	0,698	[2]) Durchschnitt aus 2 Tagen.
25. 1.	400 „ „	0,965 [2])	0,0073 [2])	0,698	
26. 1.	400 „ „	0,798 [2])	—	—	
27. 1.	400 „ „	0,798 [2])	—	—	
24. 2.	—	—	—	—	Stich in beide Thalami optici. Tod nach 4 Stund. **Glykosurie.** Harn reduziert stark, dreht 0,6° nach rechts Temperatur 2 Std. nach Operation 37,1°.

Temperaturen am Tage der ersten Operation:

1 Stunde nach der Operation 39,3°
2 Stunden „ „ „ 40,2°
4 „ „ „ „ 39,5°

Geringer Temperaturanstieg nach der Operation. Stickstoffwechsel herabgesetzt.

Nach der Operation hat das Tier, das keine wesentlichen Störungen seines äusseren Verhaltens zeigte und nur kurz fieberte, annähernd ebenso viel gefressen wie vorher, abgesehen von den beiden ersten Tagen, an denen es nur 200 g Rüben frass gegenüber 400—500 g in der Norm. Die Ausscheidung des Stickstoffs war an diesen beiden Tagen um 29—48 pCt. verringert, während die Ausscheidung des Allantoins und der Chloride ziemlich unverändert blieb.

Nach 4 Wochen wurde eine weitere Verletzung des Zwischenhirns mehr nach vorne zu gesetzt, wobei die Nadel rechts und links seitlich verschoben wurde, um auch die neben der Medianlinie gelegenen Teile der Thalami optici und des Hypothalamus zu verletzen. Der Erfolg war eine starke Glykosurie, während die Körpertemperatur unverändert blieb. Leider starb das Tier 4 Stunden nach diesem Eingriff.

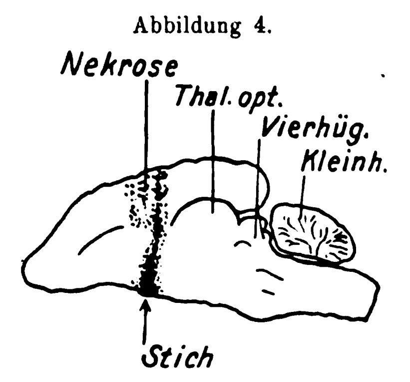
In den folgenden Versuchen wurde vornehmlich der vordere Teil des Hypothalamus verletzt, und zwar versuchten wir das von Aschner gefundene Zuckerzentrum durch den Stich von oben her zu reizen. Jedoch gelang es uns nur in einem Versuche, bei dem der gesamte Stoffwechsel im Respirationskalorimeter untersucht wurde, eine Zuckerausscheidung zu erzielen. In den vier anderen Versuchen dagegen blieb die Zuckerausscheidung aus, obwohl wir die medialen Teile des Zwischenhirns direkt über der Hypophyse getroffen hatten. Beim Stich



in diese vorderen Teile des Zwischenhirns stösst man mit der Nadel auf den Türkensattel, dessen Unebenheiten man leicht fühlt. Wir hatten in dem Herabgleiten der Nadel vom Rande des Türkensattels in die Sattellehne schon bei der Operation einen guten Anhaltspunkt für die Ausdehnung und Lokalisation der Verletzung. In manchen Versuchen wurde hierbei auch das Chiasma durchtrennt oder verletzt, so dass die Tiere erblindeten.

Ueber die Ausdehnung der Verletzung bei Kaninchen 14 gibt Abb. 4 Aufschluss, über die N- und Chlorausscheidung Tabelle III.

Abbildung 4.



Kaninchen 14. Stich in den vordersten Teil des Zwischenhirns.

Tabelle III. Kaninchen Nr. 14. 2350 g (26. 2.) — 1600 g (4. 3.).

Tag	Nahrung	Gesamt-N	Chlor	Bemerkungen
21. 2.	500 g Rübe	—	—	
22. 2.	500 „ „	—	—	
23. 2.	500 „ „	1,644	0,930	Die Zahlen von N und Cl geben den Durchschnitt von zwei Tagen an.
24. 2.	500 „ „			
25. 2.	500 „ „	1,658	0,936	
26. 2.	500 „ „			26. 2. **Stich in den vorderen Teil des Hypothalamus in der Mittellinie.**
27. 2.	120 „ „	**0,814**	**0,290**	
28. 2.	0 „ „			
1. 3.	40 „ „	**2,792**	0,109	
2. 3.	ca. 15 g „			
3. 3.	„ 25 „ „	2,212	0,099	
4. 3.	„ 40 „ „			
7. 3.	—	—	—	Tod des Tieres.

Temperaturen am Tage der Operation und später unverändert.
$1^1/_2$ Stunden nach der Operation 37,3°
$4^1/_2$ „ „ „ „ 38,3°

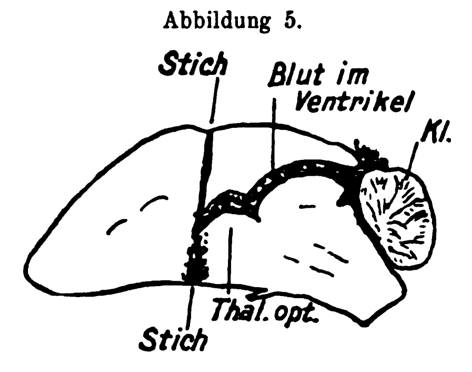
In diesen Versuchen ist allerdings auffallend, dass, trotzdem die Temperatur des Versuchstieres unverändert blieb und trotzdem das Tier in den Tagen nach der Operation ausserordentlich wenig frass (hauptsächlich wohl infolge der Erblindung), dennoch die Ausscheidung des gesamten Stickstoffs erst um 50 pCt. sank, dann um 60 pCt. zunahm, während die der Chloride entsprechend dem Hungerzustande stark abnahm. Der Grund dieser sekundären Steigerung der N-Ausscheidung muss dahingestellt bleiben. In den folgenden Ver-

suchen, bei denen die Verletzung annähernd den gleichen Sitz und die gleiche Ausdehnung hatte, haben wir sie nur noch einmal angedeutet beobachten können.

Bei Kaninchen 15 betraf die Verletzung gleichfalls den vorderen Teil des Hypothalamus, und zwar wurde wieder durch Herabführen der Nadel in die Sattellehne der über der Hypophyse gelegene Teil des Zwischenhirns in geringer Ausdehnung durchtrennt. Nach 6 Tagen wurde die Operation wiederholt.

Die Ausdehnung der Verletzung zeigt Abb. 5, das Verhalten der N-Ausscheidung Tabelle IV.

Abbildung 5.



Kaninchen 15. Stich in den vordersten Teil des Zwischenhirns.

Tabelle IV. Kaninchen Nr. 15. 3510 g (2. 3.).

Tag	Nahrung	Gesamt-N in je 2 Tagesharnen	Bemerkungen
2. 3.	500 g Rübe	—	
3. 3.	660 „ „	2,121	
4. 3.	600 „ „		
5. 3.	600 „ „	1,968	
6. 3.	535 „ „		
7. 3.	980 „ „	2,274	Stich in den vordersten Hypothalamus und Durchtrennung in der Mittellinie.
8. 3.			
9. 3.	470 „ „	2,093	
10. 3.	500 „ „		
11. 3.	600 „ „	1,974	
12. 3.	600 „ „		
13. 3.	0 „ „	1,871	Wiederholung derselben Operation. Vorübergehende Temperatursteigerung auf 41,3° (normal 39,3 — 39,9°).
14. 3.	0 „ „		
15. 3.	0 „ „	1,450	
16. 3.	0 „ „		
17. 3.	0 „ „	1,985	

Bei der ersten Operation blieb die Körpertemperatur unverändert, bei der zweiten stieg sie am Tage der Operation auf 40,8 und am folgenden Tage auf 41,3° an, um darauf zur Norm (39,3—39,9°) zurückzukehren. Nach dem ersten Stich stieg der N-Stoffwechsel um 14 pCt., nach dem zweiten sank er um 28 pCt., was bei der Temperatursteigerung auf 41,3° um so auffälliger ist.

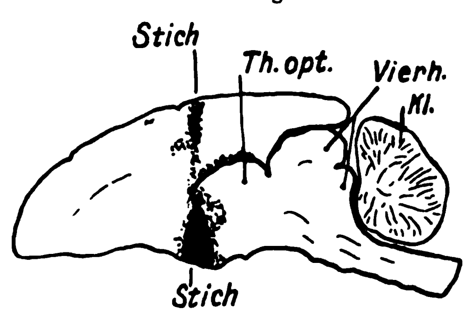
Einen weiteren Versuch veranschaulicht Abb. 6 und Tabelle V. Auch hier zeigte sich keine Aenderung der N-Ausfuhr (Kaninchen 18).

Tabelle V. Kaninchen Nr. 18. 2600 g.

Tag	Nahrung	Gesamt-N im Tagesharn	Bemerkungen
25. 3.	500 g Rübe	—	
26. 3.	500 „ „	—	
27. 3.	500 „ „	1,027	Durchschnitt der N-Ausscheidung von 2—3 Tagen.
28. 3.	500 „ „	1,027	
29. 3.	500 „ „	1,027	
30. 3.	500 „ „	0,903	
31. 3.	500 „ „	0,903	
1. 4.	55 „ „	0,709	Durchtrennung des Hypothalamus in der Medianlinie. **Polyurie.** Temperatur sinkt am Abend auf 34°, am folgenden Tage unter 34°. Tod am 2. Abend.
2. 4.	0 „ „	0,709	

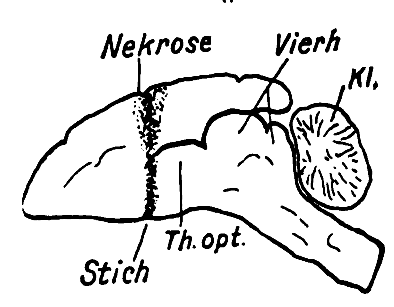
Der Gesamt-N-Stoffwechsel zeigt in diesem Versuche keine wesentliche Aenderung durch den Hypothalamusstich. Er ist am Operationstage und am folgenden Tage nur um ein geringes herabgesetzt entsprechend der sehr geringen Nahrungsaufnahme an diesen Tagen.

Abbildung 6.



Kaninchen 18. Stich in den vorderen Teil des Hypothalamus.

Abbildung 7.



Kaninchen 19. Stich in den vorderen Teil des Zwischenhirns.

Bei Kaninchen 19 wurde genau die gleiche Verletzung gesetzt wie bei Kaninchen 14, wie Abb. 7 zeigt. Das Verhalten der N-Ausscheidung zeigt Tabelle VI.

Tabelle VI. Kaninchen Nr. 19. 2500 g (28. 4.). — 1150 g (7. 5.).

Tag	Nahrung	Gesamt-N-Durchschnitt aus 2 Tagen	Temperatur	Bemerkungen
28. 4.	500 g Rübe	1,099 (28.–29. 4.)	39,2°	
29. 4.	350 „ „		—	
30. 4.	500 „ „	1,134 (30. 4.–1. 5.)	—	
1. 5.	300 „ „		39,3°	
2. 5.	0 „ „	0,466 (2.–3. 5.)	39,6°	**Spaltung des Zwischenhirns über der Hypophyse in der Mittellinie.**
3. 5.	0 „ „		40,6°	
4. 5.	0 „ „	— (4.–5. 5.)	39,3°	Nur wenige Tropfen Urin.
5. 5.	0 „ „		38,7°	Eine kleine Menge konzentrierten Urins verloren gegangen.
6. 5.	0 „ „	0,481	39,0°	
7. 5.	—	getötet	—	

Dieses Tier frass nach der Operation nichts mehr. Obwohl es eine geringe Temperatursteigerung am Tage nach der Operation aufwies, nahm die Stickstoffausscheidung um 58 pCt. ab.

Diese Versuche lehren also, dass Verletzungen der verschiedenen Teile des Zwischenhirns den N-Stoffwechsel in geringem Masse herabsetzen, dagegen auf die Ausscheidung des Allantoins der Chloride keinen irgendwie regelmässig feststellbaren Einfluss haben.

II. Der Einfluss des Zwischenhirns auf den gesamten Kraft- und Stoffumsatz.

Schliesslich hat der eine von uns (L.) in Gemeinschaft mit Frl. Prof. Dr. Rahel Hirsch den Einfluss von Zwischenhirnverletzungen auf den gesamten Kraft- und Stoffumsatz mit Hilfe der direkten Kalorimetrie untersucht. Die Respirationsversuche wurden in dem neuen Respirationskalorimeter unserer Klinik ausgeführt, das Rahel Hirsch schon früher beschrieben hat und das eine direkte Registrierung der gesamten Kalorienproduktion mittels des Pyrometers von Siemens & Halske ermöglicht.

Die auf Tafel VI—VIII wiedergegebenen Kurven sind die originalen, auf pyrometrischem (elektrothermischem) Wege automatisch verzeichneten Kurven der Kalorienproduktion. Sie sind in keiner Weise verändert, ausser dass bei einigen die Temperaturkurve darüber eingezeichnet ist.

Die Registrierung der von dem Tiere erzeugten Wärme geschieht bei unserem Respirationskalorimeter statt mit dem Rubner'schen Volumeter mit dem Pyrometer von Siemens & Halske. Das Pyrometer registriert nur die produzierte Wärme und ist vom Druck gänzlich unabhängig. Die Verzeichnung der Wärmeproduktion erfolgt automatisch jede Minute auf langsam rollendem Registrierpapier. Daher geben die so gewonnenen Kurven ein getreues Abbild der gesamten Wärmeerzeugung in jeder Minute.

Während aller Versuche wurde der gesamte Stoffwechselapparat Tag und Nacht kontrolliert. Namentlich wurden die zur Kontrolle des Pyrometers dienenden Thermometer regelmässig abgelesen und die Ablesungen notiert. Diese feinen, auf 0,05° C. geaichten Thermometer reichen teils in denselben Kalorimeterraum hinein, wie die Platinspirale des Pyrometers, teils in den Wassermantel des Kalorimeters.

In den auf Tafel VI und VII wiedergegebenen Kurven von Kaninchen wurde die Zwischenhirnverletzung in derselben Weise ausgeführt wie in den bereits besprochenen Stoffwechselversuchen, nämlich von oben her nach Trepanation der Schädeldecke und Durchstossen des Balkens.

In den auf Tafel VIII wiedergegebenen Kurven von Hunden dagegen wurde die Zwischenhirnverletzung nach Art des Aschner'schen Zuckerstiches ausgeführt, indem nach Durchtrennung des weichen Gaumens und Eröffnung der Schädelbasis die Hypophyse freigelegt wurde. Darauf wurde durch die Hypophyse hindurch mit einer feinen Nadel in das Zwischenhirn gestochen und durch eine geringe Bewegung der Nadelspitze



eine kleine Verletzung des Hypothalamus gesetzt. Für die Ausführung dieser technisch nicht ganz einfachen Operation sind wir Herrn Dr. Max Halle zu grösstem Dank verpflichtet. Seiner an zahlreichen Hypophysenoperationen bewährten Technik schreiben wir es zu, dass die Stoffwechselversuche unmittelbar nach Beendigung der Operation weitergeführt werden konnten und weder durch eine länger dauernde Narkose noch durch grösseren Blutverlust noch durch andere Nebenwirkungen der Operation beeinflusst wurden, sondern die reine Wirkung des Zwischenhirnzuckerstiches zum Ausdruck brachten.

Die Ausführung der Operation gestaltet sich im einzelnen so, dass der Hund auf dem Rücken aufgebunden und das Maul durch Bänder weit offen gehalten wird. Die Zunge wird durch einen durchgezogenen Faden herausgezogen gehalten und eine leichte Aethernarkose (ev. nach vorheriger Morphiuminjektion) durch ein gebogenes, bis zum Zungengrund reichendes, mit Gebläse versehenes Rohr eingeleitet. Darauf wird der weiche Gaumen gespalten und durch zwei Fadenzügel klaffend gehalten. Die Beleuchtung des Operationsfeldes geschieht durch einen Stirnreflektor. Mit feinem Meissel und scharfem Löffel wird die Schädelbasis abgetragen, wobei die Blutung durch Adrenalin- oder Koagulentampons gestillt wird. Jedoch muss man vorsichtig sein, kein Adrenalin an die Zwischenhirnbasis kommen zu lassen, da hierbei ein tödlicher Shock eintreten kann. Nach Abtragen der Schädelbasis sieht man die Dura freiliegen und nach deren Spaltung und Stillen der Blutung (mit Koagulen) die Hypophyse sich als kleine Kugel vorwölben. Darauf durchstösst man sie mit der Nadel. Der Defekt der knöchernen Schädelbasis muss mit etwas erwärmtem Kautschuk ausgefüllt werden, um Abfliessen des Liquors zu verhindern. Die Spalte im weichen Gaumen wird durch Knopfnähte geschlossen. Der schwierigste Teil der Operation ist die Freilegung der Hypophyse durch die Schädelbasis und das Stillen der Blutung aus den Knochen.

Nach dem Stich in das Zwischenhirn waren die Tiere durchaus munter, zuweilen etwas unruhig. Krämpfe oder Lähmungen traten nicht auf.

Das Ergebnis dieser Stoffwechselversuche war ein völlig negatives. — Es ist immer misslich, negative Resultate berichten zu müssen, wenn man positive erwartet hatte, zumal ihnen niemals die zwingende Beweiskraft zukommen kann, wie positiven. Wir haben daher auch mit der Veröffentlichung unserer Ergebnisse gezögert und immer wieder versucht, durch eine Variation der Versuchsanordnung, zuletzt noch durch den Zwischenhirn-Zuckerstich an Hunden, eine Beeinflussung des Stoffwechsels vom sympathischen Zentralapparat im Zwischenhirn aus zu erzielen. Da nun trotz aller Mühe und Sorgfalt bei den Versuchen, trotz der Variation der Versuchsanordnung, trotz der Anwendung der zuverlässigsten physikalischen und chemischen Methoden der Stoffwechseluntersuchung das Ergebnis stets in gleicher Weise darin bestand, dass **ein direkter Einfluss des Zwischenhirns auf den Gesamtstoffwechsel nicht nachweisbar war**, glauben wir nun doch diesem negativen Ergebnis unserer Versuche eine gewisse Beweiskraft und Bedeutung für die Lehre von der Regulation des Stoffwechsels zuschreiben zu dürfen.

Wir möchten dabei betonen, dass es uns bei unseren Versuchen darauf ankam, Zwischenhirnverletzungen **ohne Erhöhung der Körpertemperatur** bezüglich des Stoffwechsels zu untersuchen. Denn es ist nach den Versuchen von Aronsohn und Sachs, von Richet, Richter,

5*

Gottlieb, Schultze (aus der Krehl'schen Klinik) und namentlich von Rahel Hirsch (mit dem pyrometrischen Kalorimeter unserer Klinik) erwiesen, dass Verletzungen der zentralen Hirnganglien, die zur Steigerung der Körpertemperatur führen (Wärmestich), auch eine Steigerung des gesamten Energieumsatzes, gemessen an der Wärmebildung, bedingen. Fehlt diese Steigerung der Körpertemperatur, so bleibt auch der Stoffwechsel und die Wärmebildung unbeeinflusst.

Unsere Versuche stehen überdies in völliger Uebereinstimmung mit den Ergebnissen der Gasstoffwechselversuche, die E. Grafe an den von Krehl und Isenschmid operierten Tieren mit durchgetrenntem Zwischenhirn ausgeführt hat (l. c. S. 130). Er fand bei Tieren, denen der Hirnstamm vor oder hinter dem Zwischenhirn durchtrennt war und die dadurch ihr Wärmeregulationsvermögen eingebüsst hatten, keinen Unterschied in der Grösse des Gaswechsels gegenüber normalen Tieren, ein weiterer Hinweis auf die Unabhängigkeit von Stoffwechsel- und Wärmeregulation.

Die Uebereinstimmung unserer Versuchsergebnisse mit denen von Krehl, Isenschmid und Grafe erscheint uns darum so besonders wertvoll, weil nach den allgemeinen Methoden der Physiologie die Ergebnisse der Reizung und der Ausschaltung eines Hirnteiles sich ergänzen müssen und erst durch gemeinsame Bewertung die Funktion dieses Teiles erkennen lassen. Wenn nun sowohl nach unseren Versuchen die Reizung des Zwischenhirns auf den Stoffwechsel ohne Einfluss bleibt, wie nach den Versuchen der Krehl'schen Schule die Ausschaltung des Zwischenhirns gleichfalls den Stoffwechsel unberührt lässt, so kann man aus dieser Uebereinstimmung mit um so grösserer Sicherheit den Schluss ziehen, dass es eine der zentralen Wärmeregulation analoge zentrale Regulation des Gesamtstoffwechsels im Zwischenhirn nicht gibt. Nur der N-Stoffwechsel erfährt durch Reizung des Zwischenhirns eine gewisse Einschränkung. Ueber ihre Ursache sollen Versuche mit Ausschaltung des Zwischen- und Mittelhirns in verschiedener Höhe Aufklärung bringen, die wir nach dem Kriege in Angriff nehmen wollen.

Zusammenfassung.

Das Zwischenhirn, insbesondere der Hypothalamus, stellt ein Zentralorgan des sympathischen Nervensystems dar, das verschiedene wichtige Regulationen des Organismus beherrscht, wie den normalen Wärmehaushalt (Isenschmid und Krehl, Leschke), den Zuckerstoffwechsel (Aschner) und verschieden sympathische Innervationen (Karplus und Kreidl).

Es lag daher nahe, anzunehmen, dass auch der Gesamtstoffwechsel sowie namentlich der Eiweiss- und Purinstoffwechsel vom Zwischenhirn aus beeinflussbar wäre.

In zahlreichen Versuchen konnte jedoch ein irgendwie regelmässiger und deutlicher Einfluss von Verletzungen der verschiedenen Teile des Zwischenhirns weder auf den gesamten Stoff- und Energieumsatz noch auf den Purinstoffwechsel im



besondern, noch schliesslich auf die Ausscheidung der Chloride nachgewiesen werden. Nur der Eiweissstoffwechsel erfährt durch Zwischenhirnreizung eine gewisse Hemmung.

Dieses Ergebnis steht in Uebereinstimmung mit den Versuchen der Krehl'schen Schule, wonach die Ausschaltung des Zwischenhirns den Gesamtstoffwechsel unberührt lässt.

Da somit weder Reizung noch Ausschaltung des Zwischenhirns den Gesamtstoffwechsel beeinflussen, kann wenigstens vorläufig der Schluss gezogen werden, dass es eine der zentralen Wärmeregulation analoge zentrale Regulation des Gesamtstoffwechsels im Gehirn nicht gibt, während gewisse Partialfunktionen, wie der N-Stoffwechsel, die Ausscheidung des Wassers, der Salze und der Purinkörper, sowie die Mobilisierung der Kohlehydrate von verschiedenen Stellen des Hirnstammes aus eine Beeinflussung erfahren.

Literaturverzeichnis.

1) B. Aschner, Zur Physiologie des Zwischenhirns. Wiener klin. Wochenschr. 25. Jahrg. 1912. Nr. 27. — 2) Claude Bernard, Leçons de physiologie expérimentale. T. I. 1885. — 3) Citron und Leschke, Experimentelle Beiträge zur Frage der Beziehungen zwischen Nervensystem und Infekt beim Fieber. Verh. d. Deutsch. Kongr. f. innere Med. 30. Kongr. Wiesbaden 1913. — 4) Citron und Leschke, Ueber den Einfluss der Ausschaltung des Zwischenhirns und das infektiöse und nichtinfektiöse Fieber. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1913. 14. Bd. — 5) L. Edinger, Vorlesungen über den Bau der nervösen Zentralorgane. Bd. 1. 1911. — 6) E. Grafe s. Isenschmid und Krehl. — 7) Rahel Hirsch, Fieber und Chininwirkung im Fieber. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1913. Bd. 13. — 8) Rahel Hirsch, Trypanosomen — Wärmestich — Anaphylatoxinfieber beim Kaninchen. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1913. Bd. 13. — 9) Rahel Hirsch und E. Leschke, Der gesamte Energie- und Stoffumsatz beim aktiven anaphylaktischen und beim Anaphylatoxinfieber. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1914. Bd. 15. — 10) R. Isenschmid und L. Krehl, Ueber den Einfluss des Gehirns auf die Wärmeregulation. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1912. Bd. 70. — 11) P. Jungmann, Die Abhängigkeit der Nierenfunktion vom Nervensystem. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 32. — 12) P. Jungmann und E. Meyer, Experimentelle Untersuchungen über die Abhängigkeit der Nierenfunktion vom Nervensystem. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1913. Bd. 73. — 13) E. Leschke, Untersuchungen über anaphylaktisches Fieber. Verh. d. Deutschen Kongr. f. innere Med. 30. Kongr. Wiesbaden 1913. — 14) E. Leschke, Ueber den Einfluss des Zwischenhirns auf die Wärmeregulation. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1913. 14. Bd. — 15) E. Leschke, Ueberempfindlichkeit, Fieber und Stoffwechsel. Beitr. zur Klin. d. Infektionskrankh. 1914. Bd. 3. — 16) Kahler, Ueber traumatische Polyurie. Prager med. Wochenschr. 1885. Nr. 51 und Prager Zeitschr. f. Heilk. 1886. Bd. 7. S. 105. — 17) Karplus und Kreidl. Pflüger's Arch. 1909. Bd. 129. S. 138; 1910. Bd. 135. S. 401; 1911. Bd. 143. S. 109. Zeitschr. f. biol. Technik u. Methodik. Bd. 2. S. 291. — 18) E. Michaëlis, Zur Frage des intermediären Purinstoffwechsels. II. Mitteilung: Ueber den Harnsäurestich. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1913. 14. Bd.



Erklärung der Abbildungen auf Tafeln VI—VIII.

Kurve 1. Normale Stoffwechselkurve. Kaninchen 23. Gewicht 2400 g. Man sieht den Anstieg der Kurve vom Nullpunkt nach Einbringen des Tieres in die Respirationskammer. Die Wärmeproduktion verläuft ziemlich gleichmässig, zumal das Tier sich bald ruhig verhält. Die kleinen Schwankungen nach der 12. und nach der 23. Stunde sind bedeutungslos und durch vorübergehende Unruhe des Tieres bedingt.

Kurve 2. Stich in den hinteren Teil des Hypothalamus. Kaninchen 21. Gewicht 2600 g. Operation von der Schädeldecke her durch den Balken hindurch. Vorversuch (Normalkurve) 2 Stunden. Danach wurde das Tier aus der Respirationskammer genommen, wodurch die Pyrometerkurve auf den Nullpunkt abfällt, und der Stich in das Zwischenhirn ausgeführt. Nach der Operation wurde das Tier sogleich in den Stoffwechselapparat zurückgebracht. Die Stoffwechselkurve zeigt nur die gleichen geringfügigen normalen Schwankungen wie vorher. Die Temperatur (stündlich, später zweistündlich gemessen) zeigte keine Veränderung, abgesehen von dem durch die Fesselung während der Operation bedingten vorübergehenden Temperaturabfall auf 37°.

Kurve 3. Stich in den mittleren Teil des Hypothalamus. Kaninchen 22. Gewicht 2300 g. Vorversuch (Normalkurve) $2^1/_2$ Stunde. Temperatur und Stoffwechsel unverändert.

Kurve 4. Stich in den vorderen Teil des Hypothalamus von oben bis in die Hypophyse hinein. Kaninchen 21. Gewicht 2500 g. Zuckerausscheidung am Nachmittag nach der Operation. Die Stoffwechselkurve verläuft im ganzen etwas höher als in dem Normalversuch vom 1. II. (Kurve 1), entsprechend dem besseren Ernährungszustand des gut gefütterten Tieres. Temperatur und Stoffwechsel vor (2 Stunden) und nach dem Stich unverändert.

Kurve 5. Normale Stoffwechselkurve. Kaninchen 24. Gewicht 2300 g. Tier anfangs sehr unruhig, daher die Kurve sehr schwankend. Während der Nacht Tier ruhig, daher Kurve von der 12. Stunde ab (8 Uhr abends) gleichmässig.

Kurve 6. Stich in den mittleren Teil des Hypothalamus von oben her. Kaninchen 24. Gewicht 2500 g. Ueber der Stoffwechselkurve ist die Temperaturkurve verzeichnet. Beide verlaufen unverändert (Vorversuch 3 Stunden), abgesehen von dem durch die Fesselung bedingten Temperaturabfall.

Kurve 7. Stich in den vordersten Teil des Zwischenhirns vor der Hypophyse (bis zur vorderen Kommissur). Chiasma durchtrennt. Kaninchen 25. Gewicht 2300 g. Temperatur (oben eingezeichnet) und Stoffwechsel unverändert.

Kurve 8. Zuckerstich nach Aschner. Hund 1. Stich durch die freigelegte Hypophyse in das Zwischenhirn. Zuckerausscheidung. Tier sehr unruhig, Stoffwechsel im Vorversuch (3 Stunden) und auch nachher sehr ungleichmässig. Jedoch ist die mittlere Höhe der Wärmeerzeugung (schraffierter Streifen) gegenüber dem Vorversuch nur wenig erhöht, wobei zu berücksichtigen ist, dass auch die Temperaturkurve nach dem postoperativen Abfall (infolge der Fesselung) höher ansteigt als im Vorversuch. So zeigt auch diese Kurve ein negatives Resultat.

Kurve 9 und 10. Hund 2. Zuckerstich nach Aschner.

Kurve 9 gibt die normale Stoffwechselkurve des Tieres am 13. 7. 1914, ebenso Kurve 10 in den drei ersten Stunden am 27. 7. 1914. Das Tier ist sehr ruhig, daher läuft die Kurve auch ziemlich gleichmässig. Trotz der Wirksamkeit des Stiches auf den Kohlehydratstoffwechsel (Zuckerausscheidung) ist ein Einfluss auf den Gesamtstoffwechsel ebensowenig wie auf die Temperatur erkennbar.

V.

Aus der II. medizinischen Klinik der Königl. Charité in Berlin.

Zur Funktionsprüfung des Herzens mit Hilfe des Venenpulses[1]).

Von

Stabsarzt Dr. **Ohm.**

Von den kritischen Besprechungen meines im Juli 1914 im Verlage von Aug. Hirschwald erschienenen Buches „Venenpuls- und Herzschallregistrierung als Grundlage für die Beurteilung der mechanischen Arbeitsleistung des Herzens nach eigenen Methoden" gibt die mir erst kürzlich gelegentlich meiner Rückkehr aus dem Felde bekannt gewordene, im Februar d. J. im Deutschen Archiv für klinische Medizin (Band 118) erschienene Kritik Edens' Veranlassung zur Erwiderung und Richtigstellung. Anschliessend nehme ich Gelegenheit, einige erläuternde Bemerkungen über den Venenpuls und die von mir verwendete Registriermethode beizufügen.

Edens sagt, es sei auch ohne theoretische Durchrechnung anzunehmen, dass meine Schreibvorrichtung die Hauptwellen des Venenpulses getreu wiedergeben wird. Offenbar will der Kritiker mit dieser Betonung die Wiedergabe der feineren, rascher verlaufenden Schwingungen des Venenpulses durch meinen Pulszeichner als zweifelhaft hinstellen. Es trifft sich nun aber, dass er gelegentlich eines anderen Einwandes in seiner Kritik die von demselben Pulszeichner aufgeschriebenen Geräuschschwingungen bei einer Aortenstenose (Kurven 45 und 46 meines Buches) ausdrücklich hervorhebt, also Bewegungsvorgänge, die — wie man zugeben wird — im Vergleich zu den Hauptwellen des Venenpulses ohne Zweifel rasch verlaufen.

Auf Edens' Bemerkung über meinen Herzschallregistrierapparat, es sei eine Begründung und vergleichende Berücksichtigung anderer bereits vorliegender Apparate zu erwarten gewesen, will ich mich mit dem Hinweis begnügen, dass der beste Vergleich mit andern Methoden die genaue eingehende Beschreibung der eigenen ist. Hierauf habe ich nun besonderen Wert gelegt. Aus meiner eingehenden Beschreibung geht die Begründung der Methode hervor. Ebenso lässt sich daraus ein Urteil gewinnen, ob und welche Vorteile die Methode vor anderen darbietet. (Vgl. meine Arbeit: „Die Verwendung eines Gelatinehäutchens für die Registrierung des Herzschalls. Diese Zeitschr., 1912, Bd. 11.)

1) Fertiggestellt im November 1916.



Edens sagt dann weiter: „Ohm geht auf einen Vergleich nicht ein, aber von Ohm gebrachte Kurven des zentralen Pulses, der allerdings sehr hohe Anforderungen an die Güte eines Pulsschreibers stellt, zeigen, dass hier seine Methodik nicht ganz die Forderungen erfüllt, die nach Frank's Kurven für die exakte Wiedergabe des Aortenpulses nötig sind." Hierzu bemerke ich folgendes.

Zunächst ist die von mir im Hundeversuch gewonnene Druckkurve der Bauchaorta (Kurve 26 meines Buches) nicht mit meiner auf Seite 32 beschriebenen und sonst von mir benutzten Schreibkapsel gewonnen, was aus der Darstellung der Versuchstechnik klar hervorgeht, sondern ich habe mich aus nebensächlichen äussern Gründen für diesen Tierversuch einer Schreibkapsel bedient, bei der, wie bei der Frank'schen, das Spiegelchen direkt der Gummihaut aufgeklebt war. Insoweit also der Kritiker diese Kurve als „nicht ganz" den Anforderungen entsprechend bezeichnet, trifft er nicht meine Methode. Uebrigens zeigt die Kurve sehr deutlich das, worauf es mir ankam. Ausser dieser im Tierversuch gewonnenen Kurve habe ich drei Kurven vom Puls der Bauchaorta des Menschen (Kurve 27, 28, 31 meines Buches) gebracht, die mit der auf Seite 32 beschriebenen Kapsel gezeichnet sind.

Dieser Pulszeichner nun leistet bei seiner grossen Empfindlichkeit und hohen Eigenschwingungszahl, die bei nahezu 250 in der Sekunde liegt, von vornherein mit Sicherheit die Gewähr, dass er allen in Betracht kommenden Anforderungen gerecht wird. Es liegt also nicht an dem Pulszeichner, wenn die bezeichneten Aortenkurven nicht alle die Feinheiten des zentralen Pulses aufweisen. Vielmehr ist zunächst gar nicht zu erwarten, dass man bei der Abnahme des Pulses der Bauchaorta des Menschen durch die Bauchdecken und Eingeweide hindurch dieselben genauen Bilder erhält wie die vom zentralen Puls im Tierversuch. Das war auch nicht Sinn und Zweck ihrer Veröffentlichung — wie man dem betreffenden Kapitel meines Buches leicht wird entnehmen können —. Es kam mir vielmehr darauf an, eine bestimmte Erscheinung zu demonstrieren, die allerdings deutlich in den Kurven hervortritt. Schon bei Beschreibung des Pulszeichners (Seite 32 meines Buches) habe ich betont, dass die Registrierung des Pulses der Bauchaorta nur bestimmten Untersuchungen dienen sollte. Ich hebe es hier sinnstörenden Deutungen gegenüber noch einmal hervor.

In seinen weiteren Ausführungen bespricht Edens einige Resultate meiner Kurvenzeichnung und kommt zu folgenden Beanstandungen. Zunächst will er offenbar die Zuverlässigkeit der Tonkurve bestreiten, wenn er behauptet, sie markiere „ziemlich genau" den Beginn der Systole und Diastole. Hierzu folgende Bemerkung: Allgemein ist anerkannt, dass der Beginn des ersten Herztones präzis den Beginn der Systole anzeigt, was Weber und Wirth auch experimentell nachgewiesen haben (A. Weber und Wirth: „Zur Registrierung der Herztöne nach Franck), Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. 105. 1912). Was nun den zweiten Ton betrifft, so kann Edens' Behauptung nur so gemeint sein, dass er etwas nach dem Beginn der Diastole erzeugt werde. Ob es zutreffen mag, dass vielleicht ein kleines Zeitteilchen vergeht, bis das infolge der



beginnenden diastolischen Erschlaffung zurückströmende Blut die Seminularklappen zur Anspannung bringt, sei dahingestellt (vgl. auch Seite 58 meines Buches). Diese Annahme würde jedoch den Wert der Tonkurve nicht stören. Als Markierungspunkte bleiben die Töne unter den konstanten Verhältnissen auf jeden Fall fixe Punkte. Edens sagt weiter, die Markierungspunkte der Herztöne nützten nur dann für einen zeitlichen Vergleich mit der Pulskurve, wenn man die Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Pulsschwankungen kenne und ihre Aenderung bei Schwankungen der Wandspannung. Er bezeichnet ferner meine Ausmessungen zu den hierfür erforderlichen Feststellungen als nicht genügend. Er vermisst auch in meinen Schlüssen die Berücksichtigung der Fortpflanzungsdauer der Pulsschwankungen und führt als Beispiel den Fall der von mir als diastolisch aufgefassten Schwankung d an. Hierzu bemerke ich, anknüpfend an das von Edens zitierte Beispiel und zunächst unter der Voraussetzung, dass der Beginn des zweiten Tons mit dem Beginn der Diastole zusammenfällt, folgendes:

Wenn ich annehme, dass die Schwankung d, wie ich in meinem Buch näher darlegte, durch einen Vorgang der Herzrevolution erzeugt wird, der mit dem Beginn der Diastole, also mit dem Beginn des zweiten Tones zusammenfällt, so muss natürlich in der Kurve der Fusspunkt von d, obwohl in den Bereich des zweiten Tons — also mit ihm koinzidierend — doch etwas hinter dessen Beginn fallen, weil ein gewisses Zeitteilchen verstreicht, das die Schwankung braucht, um vom Herzen zur Jugularis zu gelangen. Diese Differenz beträgt in meinen Kurven etwa 0,04 Sekunden. Angenommen nun, dass der Beginn der Diastole um ein Zeitteilchen vor den Beginn des zweiten Tons fällt, wie der Kritiker vermutlich meint, so würde noch ein Zeitteilchen hinzukommen. Hinsichtlich des zweiten Tons kann demnach Edens' Meinung, dass die Töne den Beginn der Systole und Diastole „ziemlich genau" wiedergeben, meine Annahme des diastolischen Ursprungs der Schwankung d nur bestätigen. Dass der sich ganz von selbst verstehenden Berücksichtigung der Wellenfortpflanzungsdauer auch selbstverständlich von mir Rechnung getragen ist, habe ich schon früher zwecks Beseitigung ähnlicher Missverständnisse in meinem Aufsatz „Venenpuls und Herztöne" (Deutsche med. Wochenschr. 1913. S. 31) in eingehender Weise gezeigt. Es erübrigt sich hier, noch einmal darauf einzugehen. Was nun die Aenderung der Fortpflanzungsgeschwindigkeit bei Schwankungen der Wandspannung infolge von Füllungs- und Druckänderungen betrifft, so ist folgendes zu sagen: Nach den Untersuchungen Piper's betragen die Druckschwankungen im rechten Vorhof im Maximum etwa 6 mm Hg (Piper, Zentralbl. f. Physiol., 1912, Bd. 26, S. 434). Straub fand als maximalen Druckwert im rechten Vorhof nur 20—30 cm Wassersäule, also etwa 1,5—2 mm Hg (Straub, Pflüger's Archiv, Bd. 143, 1912). In der Jugularis werden naturgemäss die Druckschwankungen nicht unerheblich geringer sein als im Vorhof. Daher ist es sehr unwahrscheinlich, dass ein praktisch zu bewertender Wechsel der Wandspannung und infolgedessen eine Aenderung der Fortpflanzungsgeschwindigkeit der Pulsschwankungen eintritt. In dieser Hinsicht gleicht vielmehr die Jugularis einem mit Flüssigkeit

gefüllten Rohr, in dem sich verschiedene Wellen mit gleicher Geschwindigkeit fortleiten müssen. Ob nun andere, mit dem Entstehungsmodus der Schwankungen zusammenhängende Gründe in Betracht kommen, die annehmen lassen, dass die Pulsationen einer Periode nicht alle mit ganz gleicher Geschwindigkeit in der Jugularis sich fortpflanzen, ob z. B. die Fortleitungszeit für die Klappenschlussschwingungen dieselbe ist wie für die Anstauungen, sei dahingestellt. Für die Bewertung des Venenpulses spielt das keine Rolle. Von grösster Wichtigkeit aber hierfür ist die Frage, ob die Venenpulskurve im Vergleich zur Tonkurve gesetzmässig konstant ist. Dass das der Fall ist, habe ich durch meine Ausmessungen nachgewiesen, die ergeben haben, dass beim Vergleich verschiedener Herzrevolutionen bestimmte Punkte der Venenpulskurve mit entsprechenden Punkten der gleichzeitig mitregistrierten Tonkurve zeitlich stets übereinstimmen (vgl. mein Buch Seite 49—51).

Sodann führt Edens als Beweis für die Fortleitung der Karotispulsationen auf den Venenpuls zwei meiner Kurven an, die einem Fall von Aortenstenose entstammen, bei denen der Venenpuls durch Karotisschwirren zersplittert ist. Hierzu bemerke ich: Die Fortleitung so rasch verlaufender Schwingungen, wie die erwähnten Geräuschschwingungen auf den Venenpuls beweist nicht, dass auch gröbere Pulsationen der Karotis sich der Jugularis mitteilen. Ton- oder Geräuschschwingungen leiten sich bekanntlich nach andern Gesetzen fort, wie grobe Bewegungen. Hierfür ein Beispiel: Nach Frank entweicht aus dem offenen Ventil des der Brustwand aufgelegten Phonendoskops der Herzstoss, während sich die Töne durch den Schlauch zur Schreibkapsel fortleiten.

Einige Worte über die Vorhofsschwankung: Edens meint, der von mir angenommene Mechanismus des Verschlusses der Hohlvenenmündung während der Systole des rechten Vorhofes müsste es hindern, dass die Kraft der Vorhofskontraktion einen wesentlichen Einfluss auf die Grösse der Welle hat. Dagegen muss folgendes bemerkt werden: Wenn der Verschluss der Hohlvenenmündung während der Systole des rechten Vorhofs keinen Einfluss auf die Entstehung der Vorhofsschwankung überhaupt hat, so wird folgerichtig dieser Mechanismus auch ohne Einfluss sein auf die Abhängigkeit der Grösse der Schwankung von der Kontraktionskraft des Vorhofs. Es ist auch eine Forderung der Ueberlegung, dass eine anstauende Kraft, wenn sie grösser ist, eine grössere Stauung, wenn kleiner, eine kleinere Stauung erzeugen muss.

Wohl weiss ich, dass über die Grösse der Vorhofsschwankung als Ausdruck der Kraft des Vorhofs die Meinungen geteilt sind. Auf die Bedenken, die man hiergegen geltend macht, will ich hier nicht weiter eingehen. Den Plan einer experimentellen Untersuchung dieser Frage konnte ich bisher nicht ausführen. Hingewiesen sei aber auf folgende Erscheinungen, die für meine Ansicht sprechen: a) Bei völlig normalen und röntgenologisch normal konfigurierten Herzen wird die Vorhofsschwankung als relativ kleine Erhebung verzeichnet. b) Bei mitral konfigurierten Herzen — also bei Stauungen im kleinen Kreislauf — wird die Vorhofswelle grösser. c) Besonders gross wird sie stets bei gut kompensierten Mitralvitien.



Diesen Ausführungen gegenüber der Kritik Edens' schliesse ich einige erläuternde Bemerkungen über den Venenpuls und meine Registriermethode an.

Bei jedem pulsierenden Gefäss müssen Druck- und Kaliberschwankungen unterschieden werden. Die Druckänderungen sind also von Volumänderungen begleitet. Beim arteriellen Puls nun treten gegenüber den Druckänderungen die Volumänderungen an Ergiebigkeit zurück. Denn die relativ kräftige Arterienwand verfügt über eine gewisse Widerstandsfähigkeit, die sie für die Aufnahme feiner Schwankungen unempfindlich macht. Um den arteriellen Puls möglichst ergiebig zu registrieren, zielt denn auch in Uebereinstimmung mit den bestehenden Verhältnissen die Registriermethode darauf hin, unter Ausschaltung der Wandwirkung durch Gegendruck gegen die Arterie von aussen her den reinen Druckablauf zu gewinnen.

Beim Venenpuls liegen nun die Verhältnisse anders. Hier führt der Füllungswechsel vorwiegend zu Volumänderungen, während die Druckschwankungen demgegenüber ganz erheblich zurücktreten. Der Hauptgrund hierfür liegt in der Nachgiebigkeit und Anpassungsfähigkeit der äusserst zarten dünnen Venenwand. Nicht die Druckschwankungen, sondern die Kaliberschwankungen sind für die Verzeichnung des Venenpulses das ergiebigste, und sie möglichst genau wiederzugeben ist der Sinn meiner Methode. Der von mir verwendete, mit der Venenwand starr verbundene Pulszeichner hebt und senkt sich mit dem An- und Abschwellen der Vene, muss also, wie ein aufgeklebtes Spiegelchen, den Kaliberschwankungen genau folgen. Grosse Ansprüche stellen die träge und langsam unter geringem Druck ablaufenden Bewegungsvorgänge in der Jugularis an einen Zeichenapparat nicht. Dieser aber muss — und das ist Haupterfordernis bei der Verzeichnung von Bewegungsvorgängen im Allgemeinen — dem Charakter der Bewegung angepasst sein. Hierin gerade liegt die Leistungsfähigkeit meines Pulszeichners, die ihn in den Stand setzt, aus dem Venenpuls das besonders günstig hervorzuholen, was seinem Wesen entspricht.

Seine Eigenschwingungszahl ist hinreichend hoch, um auch die feinsten, rasch verlaufenden Schwingungen, die beim Venenpuls in Betracht kommen, aufzunehmen. Ich darf darauf verweisen, dass ich — meines Wissens als erster — die mit dieser Methode verzeichnete Pulmonalklappenschlussschwingung — wohl die feinste in der Jugularis vorkommende Schwingung — beschrieben habe.

Die Kaliberschwankungen des Jugularvenenrohrs also sind der Ausdruck des Füllungswechsels, dieser lässt einerseits die Vene anschwellen, wenn Kräfte — z. B. thorakale Drucksteigerungen — den Blutabfluss hemmen, während der Fortfall der Hemmung sie wieder abschwellen lässt; andererseits erfährt die Vene kräftige Entleerungen, wobei ihre Wandungen zusammenfallen — kollabieren —. Diese Erscheinungen lassen sich an der freigelegten Jugularis, z. B. bei Halsoperationen, bekanntlich deutlich beobachten. Man kann also nicht von Wellen des Venenpulses sprechen, abgesehen von den Klappenschlussschwingungen, die sich als feine Erschütterungswellen fortpflanzen. In

respiratorischem Stillstand nun kann der Füllungswechsel nur auf die Herztätigkeit und die durch sie gesetzten thorakalen Druckänderungen bezogen werden. Dabei stehen die Entleerungen der Vene im Vordergrunde des Interesses. Denn gerade sie lassen einen Rückschluss zu, ob Stauungen im rechten Herzen vorhanden sind und auf den Grad der Stauungen. Wie sich des Näheren die Art und Weise des Abströmens zum Herzen diagnostisch verwerten lässt, habe ich in meinem Buch an der Hand typischer Beispiele zeigen können. In manchen Punklen wird die diagnostische Bedeutung der Kurvenform auch von anderer Seite bereits zugegeben. Jedenfalls wird man an den beschriebenen Formen des Venenpulses nicht vorbeigehen können. Man wird ihnen gebührende Beachtung schenken müssen.

VI.

Aus der medizinischen Universitätsklinik in Zürich
(Direktor: Prof. Dr. H. Eichhorst).

Untersuchungen über die aurikuläre paroxysmale Tachykardie und ihre Beziehungen zur aurikulären Exstrasystolie, sowie zur aurikulären Tachykardie ohne entsprechende Beschleunigung der Ventrikel.

Von

Priv.-Doz. Dr. **O. Roth,**
ehem. Sekundararzt der Klinik.

(Hierzu Tafeln IX—XV.)

Angaben über nähere Beziehungen zwischen aurikulärer Extrasystolie und bestimmten Typen von paroxysmaler Tachykardie finden sich in der Literatur mehrfach. Vor allem Hofmann hat schon längst auf fliessende Uebergänge dieser beiden Zustände aufmerksam gemacht. Auch Mackenzie beschreibt in seiner Monographie einen hierher gehörigen Fall. Lewis zeigte an der Hand elektrokardiographischer Untersuchungen, dass beim gleichen Fall sowohl vereinzelte aurikuläre Schläge, wie ganze tachykardische Paroxysmen vom gleichen Punkt des Vorhofs ausgehen müssen (nach Mackenzie von irgend einem Punkt der im Vorhof vorhandenen Reste von primitiven Muskelfasern aus). Auch sonst ist die Literatur noch ziemlich reich an einschlägigen kasuistischen Mitteilungen und darin aufgestellten Theorien, welche auf die genannten Beziehungen hinweisen. Ich erinnere nur an die Arbeiten von Beck, La Franca usw.

Immerhin scheint es mir noch vollständig an konsequenten Untersuchungen über die genauere Entstehung dieser Erscheinungen, speziell über die Rolle des Herznervensystems, in diesen Fällen zu fehlen, trotzdem die Erfahrungen über die Einwirkung der Vagusreizung auf den tachykardischen Anfall zu solchen Studien direkt auffordern mussten. Ich möchte deshalb versuchen, durch experimentelle Untersuchungen am Menschen selbst die Kenntnis der aurikulären paroxysmalen Tachykardie in pathologisch-physiologischer Richtung etwas zu erweitern.

In zweiter Linie soll auch noch eine andere Frage, welche die Lehre der paroxysmalen Tachykardie beschäftigt, kurz berührt werden, nämlich die Frage nach den Beziehungen zwischen Vorhofstachysystolie und dem dabei häufig sich findenden Ventrikelsystolenausfall, eine Frage, die bis jetzt nur selten (siehe Arbeiten von Rihl) Gegenstand klinischer Untersuchung war (siehe z. B. Donzelot, Müller).

Die in erster Linie zu erwähnenden und den späteren Ausführungen über paroxysmale Tachykardie als Grundlage dienenden Untersuchungen wurden vorgenommen bei Beobachtungen von

1. Aurikulärer Extrasystolie.

Dieselben wurden angestellt, um womöglich etwas tiefer in den Entstehungs- bzw. Auslösungsmechanismus dieser Arrhythmieform einzudringen. Gleichzeitig wiesen sie uns aber auf die nahen Beziehungen hin, die zwischen aurikulärer Extrasystolie und aurikulärer paroxysmaler Tachykardie bestehen. Zwar ist, wie eingangs dieser Arbeit bemerkt, schon mehrmals auf diese Verwandtschaft hingewiesen worden; meist gründen sich diese Angaben auf die Aehnlichkeit der Kurvenbilder beider Zustände im Elektrokardiogramm. Im Folgenden glaube ich jedoch dieses Problem von einer anderen Seite angefasst zu haben, wodurch sich neue Gesichtspunkte für die Erkenntnis des Wesens dieser Verwandtschaft eröffnen.

Die Beobachtungen selbst sind folgende:

Fall 1. Frau B. Fr., 75 Jahre alt; in die Klinik aufgenommen am 27. 3. 1915.

Klinische Diagnose: Hypertrophia et Dilatatio cordis arteriosclerotica.

Anamnese: Mit 10 Jahren Pocken, mit 35 Jahren Scharlach, sonst stets gesund. Seit etwa 3 Wochen Dyspnoe und Oedem der Unterextremitäten.

Status praesens: Oedem der Unterextremitäten und der seitlichen Bauchdecken. Beiderseitige Struma. — Herz: Spitzenstoss im 5. Interkostalraum, etwas ausserhalb der linken Mamillarlinie, leicht hebend. Herzgrenzen: 2 cm rechts vom rechten Sternalrand, linke 3. Rippe, 2 cm ausserhalb der linken Mamillarlinie. Herztöne rein, 2. Aortenton verstärkt; Puls beschleunigt. Blutdruck (Riva-Rocci) 145 mm. Lungen, Abdomen o. B.

Krankengeschichte: 27. 3. Uebliche Digitalisbehandlung. 29. 3. Oedeme verschwunden. 29. 4. Keine medikamentöse Behandlung mehr; Pat. ist den ganzen Tag ausserhalb des Bettes. Vom 18.—25. 5. zu Versuchszwecken 3 mal 20 Tropfen Digalen (siehe unten).

Untersuchungen der Herztätigkeit der Pat. konnte ich vornehmen, nachdem dieselbe drei Wochen lang keine Medikamente mehr erhalten hatte und den ganzen Tag sich ausserhalb des Bettes aufhielt.

Am 18. 5. ergab die graphische Untersuchung das Bestehen von aurikulärer Extrasystolie, die nicht sehr häufig, jedoch meist in Serien von 3—4 unmittelbar einander folgenden Extraschlägen auftraten, wie dies der Kurvenabschnitt 1 sehr schön zeigt. Auf demselben ist deutlich zu erkennen, dass jeder Ventrikelkontraktion eine deutliche a-Welle vorausgeht, und zwar werden dieselben zur Zeit der Extraschläge zunehmend grösser, zum Teil infolge der Verschmelzung der a- mit den unmittelbar vorausgehenden v-Wellen. Auf einem 50 cm langen Papierstreifen, der in 35 bis 40 Sekunden den Apparat passiert, finden sich gewöhnlich eine, höchstens zwei solcher Dreier- bis Viererserien von aurikulärer Extrasystolie. Am selben Tag erhielt die Pat. eine Injektion von 1 mg Atropin. sulfur. subkutan. Unter der Wirkung derselben traten nach etwa 10 Minuten die extrasystolischen Serien viel häufiger auf, wobei zugleich die einzelnen Serien aus einer viel grösseren Anzahl von Einzelschlägen bestehen (wie z. B. Kurve 2 zeigt, bis zu 30). Diese Erscheinung hielt bis 60 Minuten nach der Injektion an. Kurven, die drei Stunden nach der Injektion aufgenommen wurden, ergaben genau dieselben Verhältnisse, wie sie vor derselben bestanden hatten. Die Atropinwirkung, und auf diese muss doch wohl die beschriebene Erscheinung zurück-



geführt werden, beschränkte sich jedoch nicht darauf, eine Vermehrung der aurikulären Extrasystolen zu erzeugen, sondern gleichzeitig beeinflusste sie auch den Sinusrhythmus, indem die Pulsdauer der Normalpulse eine deutlich geringere wurde. Betrug die Sinusfrequenz vor der Injektion, auf die Minute umgerechnet, 90, so stieg sie z. B. 26 Minuten nach derselben (siehe Kurve 2) auf 108 Schläge, während gleichzeitig die Minutenfrequenz der Extrasystolen 150 betrug. Wenn, wie schon angedeutet, die Vermehrung der aurikulären Extrasystolen auf einer Herabsetzung der Vaguswirkung auf das Herz durch das Atropin beruht, so war zu erwarten, dass es durch Vagusreizung gelingen sollte, dieselben womöglich vollständig zum Verschwinden zu bringen. Da die Vagusreizung durch den Czermak'schen oder den Ashner'schen Versuch an dem Widerstand und der motorischen Unruhe der Patientin scheiterte, erhielt sie zum Zwecke der Vagusstimulierung für einige Tage 3 mal 20 Tropfen Digalen. Am 7. Tage dieser Behandlung wurde bei der graphischen Untersuchung die Kurve 3 erhalten. Auf derselben ist zu erkennen, dass nunmehr der Rhythmus ein beinahe regelmässiger geworden ist. Die Herzfrequenz beträgt noch 72 pro Minute. Nur hier und da findet sich bei der genauen Ausmessung der Kurve noch ein etwas verfrühter Vorhof- und Ventrikelschlag (siehe z. B. Stelle × auf Kurve 3); ganz vereinzelt folgen sich auch zwei derselben unmittelbar hintereinander, was darauf hindeutet, dass es sich dabei doch wohl um aurikuläre Extrasystolie handelt.

Fassen wir die Resultate unserer Beobachtungen kurz zusammen, so ergibt sich aus unseren Untersuchungen, dass bei der durch spontanes Auftreten aurikulärer Extrasystolen ausgezeichneten Beobachtung 1, vermittels der Herabsetzung der Vaguswirkung, eine bedeutende Vermehrung der aurikulären Extrasystolen erzeugt werden konnte, und umgekehrt durch Vagusreizung das beinahe völlige Verschwinden derselben.

Etwas komplizierter, jedoch im Prinzip gleich, liegen die Verhältnisse im

Fall 2. G. A., Schneider, 75 Jahre alt, in die Klinik aufgenommen am 3. 3. 1915.

Diagnose: Hypertrophia et Dilatatio cordis; Insufficientia valvulae mitral.; Arteriosklerosis.

Anamnese: Früher stets gesund. Seit Winter 1911 fortwährend viel Husten. Im Jahre 1912 Auftreten von immer stärker werdender Dyspnoe. Im August und September 1912 wegen chronischen Bronchialkatarrhs schon einmal im Kantonsspital. Schon damals wurde auch eine Hypertrophie und Dilatation des Herzens festgestellt. Im September 1914 wiederum Aufenthalt in der Klinik wegen Herzinsuffizienz. Am 5. 3. 1915 Neuaufnahme wegen heftiger Atemnot, Wassersucht usw.

Status praesens: Hochgradige Dyspnoe, mächtige Oedeme an den Unterextremitäten. Herz: Spitzenstoss im 6. Interkostalraum, in der vorderen linken Axillarlinie, verbreitert, hebend. Herzgrenzen: 2 cm neben dem rechten Sternalrand, linke 3. Rippe, linke vordere Axillarlinie. Genau über der Herzspitze ein feines blasendes systolisches Geräusch; sonst überall reine Töne. Ausgedehnte Arteriosklerose; Puls 100, regelmässig. Stauungskatarrh der Lungen. Im Urin Spuren Eiweiss.

Krankengeschichte: 5. 3. Gewöhnliche Digitalisbehandlung. 9. 3. Oedeme verschwunden, Digitalis ausgesetzt. — In der Folgezeit wechseln Zeiten von relativem Wohlbefinden und solche von Atemnot und allgemeinem Hydrops miteinander ab. Dabei zeigt Pat. zeitweise aurikuläre Extrasystolie, die im folgenden näher geschildert werden soll.

Nachdem der Puls des Pat. vorher stets vollkommen regelmässig gewesen war, wurde diese Erscheinung zum ersten Mal am 25. 6. 1914 konstatiert. Am 25. 6. erhielt man folgendes Pulsbild (siehe Kurve 4): Der Radialpuls zeigt eine hochgradige Unregelmässigkeit, und zwar beruht dieselbe darauf, dass meist nach zwei oder nach



drei Normalkontraktionen, eine oder auch zwei unmittelbar aufeinander folgende, und zwar, wie der Venenpuls deutlich zeigt, aurikuläre Extrasystolen auftreten, was z. B. sehr schön daran zu erkennen ist, dass das a—c-Intervall zur Zeit der Extrasystolen zunehmend grösser wird. Zum Teil treten z. B. an den mit × bezeichneten beiden Stellen auch einzelne aurikuläre Extrasystolen auf, die nicht mehr von einer Ventrikelsystole gefolgt sind; es besteht also hier Ventrikelsystolenausfall.

Atropinversuch vom 26. 6. 1915: Schon 10 Minuten nach der Injektion von 0,8 mg Atropin. sulfur. stellt sich wieder deutlich die zunehmende Gruppenbildung der aurikulären Extrasystolen ein, wobei zugleich der Ventrikelsystolenausfall vollkommen verschwindet. Sehr schön zeigt das die Kurve 5, welche 22 Minuten nach der Injektion aufgenommen wurde, und auf der eine Gruppe von 16, unmittelbar einander folgender aurikulärer Extrasystolen (mit einer Minutenfrequenz von 150) nachweisbar ist. Sogar noch 60 Minuten nach der Einspritzung finden sich zusammenhängende Gruppen von 10 Extraschlägen, und zwar stets ohne jeglichen Ventrikelsystolenausfall. Die Wirkung auf den Sinusrhythmus ist dabei eine äusserst geringe; die Pulsdauer der Normalpulse nahm nach der Injektionsdauer um nicht einmal $1/_{10}$ Sekunde ab. Nach $2^1/_2$ Stunden hat die Pulskurve wieder die ursprüngliche Gestalt angenommen; bei Gruppenbildung der aurikulären Extrasystolen findet sich auch wieder Ventrikelsystolenausfall.

Unter der in der Folgezeit eingeleiteten Digalenbehandlung wurde der Puls zunehmend regelmässiger, die aurikulären Extrasystolen verschwanden immer mehr. Am 9. 7. (siehe Kurve 6) nur noch ganz vereinzelte, vom Vorhof ausgelöste Extraschläge vorhanden, manchmal verbunden mit Ventrikelsystolenausfall. Die letztere Erscheinung ist einige Male unmittelbar von einem atrio-ventrikulären Schlag gefolgt (siehe Stelle × der Kurve 6).

Wenige Tage darauf waren die aurikulären Extrasystolen vollkommen verschwunden, und zwar bleibend. Die aurikuläre Extrasystolie war in diesem Falle also nur als eine vorübergehende Erscheinung vorhanden, die einige wenige Wochen andauerte. Der tiefere Grund dieses vorübergehenden Auftretens blieb uns allerdings verborgen. Von Interesse scheint es mir noch zu sein, dass bei einem Adrenalinversuch (24. 7. 0,6 mg subkutan) wohl ventrikuläre, aber gar keine aurikuläre Extrasystolen auslösbar waren, ein Verhalten, das, wie eine von mir im Zentralbl. f. Herzkrankheiten, Bd. 8, H. 1/2, veröffentlichte Beobachtung von chronischer Nephritis mit aurikulärer Extrasystolie zeigt, auch spontan vorkommen kann.

In vielen Beziehungen konnten also auch hier wieder dieselben Beobachtungen gemacht werden wie im Falle 1: Vermehrung und viel ausgesprochenere Gruppenbildung der aurikulären Extrasystolen nach einer Atropininjektion, allmähliches vollkommenes Verschwinden derselben unter Vagusreizung (durch Digalen). Da es in der Folgezeit auch durch Atropin nicht mehr gelang, aurikuläre Extrasystolie zum Vorschein zu bringen, so ist anzunehmen, dass die sekundäre Reizbildungsstätte in der Vorhofsgegend wieder vollkommen verschwunden bzw. untätig geworden ist.

Eine in vieler Beziehung der letzteren verwandte Beobachtung ist der

Fall **3.** St. Kath., Jungfrau, 17 Jahre alt, in die Klinik aufgenommen am 14. 6. 1915.

Diagnose: Polyarthritis acuta rheumatica reiterata. Insufficientia valvulae mitral.

Anamnese: In der Jugend Scharlach und Masern, mit 11 Jahren Gelenkrheumatismus. Beginn der jetzigen Erkrankung am 20. 6. 1915.

Status praesens: Temperatur subfebril. Schmerzen in den Schultergelenken. Leichte Vergrösserung und Rötung der Tonsillen. Herz: Spitzenstoss im 5. Interkostalraum, 1 cm ausserhalb der linken Mamillarlinie. Herzgrenzen: 1 cm ausserhalb



vom rechten Sternalrand, linke 5. Rippe, 2 cm ausserhalb der linken Mamillarlinie. Ueber der Mitralis ein blasendes systolisches Geräusch, 2. Pulmonalton verstärkt. Lungen, Abdomen o. B.

Krankengeschichte: 14. 6. 1915 Salizyltherapie. 18. 6. Alle Gelenke frei beweglich, Temperaturen normal. 21. 6. Klagen über Herzklopfen, Puls unregelmässig (siehe unten), Diarrhoe. 24. 6. Puls wieder vollkommen regelmässig, Stuhl normal. 26. 7. Geheilt entlassen.

Die graphischen Untersuchungen bei der Patientin zur Zeit der vorübergehenden Arryhthmie ergaben folgendes:

Die Kurve 7 vom 22. 6. zeigt schon bei der Betrachtung des Sphygmogramms deutlich, dass die Herzaktion hochgradig unregelmässig ist, wobei es fast unmöglich erscheint, nur mit Hilfe von Radialpuls und Kardiogramm die Arrhythmie zu beurteilen. An der Hand der Venenpulskurve lässt sich jedoch erkennen, wenn auch etwas weniger deutlich als in den vorhergehenden beiden Beobachtungen, dass jeder Kontraktion der Ventrikel, ganz gleichgültig, ob die Pulsdauer lang oder kurz sei, eine Vorhofskontraktion vorausgeht. Dementsprechend muss also die Arrhythmie die Folge des Auftretens aurikulärer Extrasystolen sein. Dieselben zeigen eine leichte Tendenz zur Häufung, indem meist zwei, manchmal auch drei derselben einander unmittelbar folgen.

Bevor auf die Untersuchungen in diesem Falle jedoch weiter eingegangen werden kann, muss der Venenpuls desselben noch etwas näher analysiert werden, da vor allem die a-Wellen desselben eine Eigentümlichkeit zeigen, welche für die Deutung der späteren Kurven genau zu berücksichtigen ist. Schon bei der Mehrzahl der Normalkontraktionen des Herzens zeigen die Vorhofswellen zwei deutliche, kleine Gipfel, einen spitzen, steil ansteigenden ersten, und einen, durch ein kurzes Tal davon getrennten zweiten. Dass die a-Welle tatsächlich die beschriebene Form hat, ist z. B. sehr schön zu erkennen am Venenpuls zur Zeit der Pulsverlangsamung infolge Vagusreizung (siehe × Kurve 8); beinahe genau dasselbe Bild zeigen die extrasystolischen a-Wellen, eher noch etwas deutlicher ausgesprochen. Dass es sich nicht um c-Wellen handeln kann, ist deutlich an ihrer Form zu erkennen, indem letztere, überall wo sie auftreten, eine einförmige, gleichmässige Erhebung bilden.

Durch Vagusreizung (siehe Kurve 8) liess sich bei der Pat. ein etwa 2 Sekunden lang dauernder Herzstillstand erzeugen, und direkt im Anschluss daran fand offenbar eine Nachwirkung in dem Sinne statt, dass die aurikulären Extrasystolen noch einige Zeitlang unterdrückt blieben, und dementsprechend eine ununterbrochene Reihe von Normalkontraktionen auftreten konnte (leider ist das Phlebogramm auf Kurve 8 infolge der tiefen Atemzüge der Patientin ziemlich undeutlich).

Der am gleichen Tage vorgenommene Atropinversuch (1 mg Atropin. sulfur. subkutan) ergab folgendes Resultat: 10 Minuten nach der Injektion eine ausgesprochene paradoxe Reaktion (siehe Kurve 9), der Puls wird langsamer (durchschnittliche Pulsdauer einer Normalkontraktion $^{10}/_{10}$ Sekunden gegenüber vor Versuch $^{7}/_{10}$ Sekunden), die Zahl der Extrasystolen nimmt deutlich ab; im Gefolge von aurikulären Extraschlägen finden sich hier und da Ventrikelsystolenausfälle. Nur nebenbei sei dazu noch bemerkt, dass gerade die a-Wellen dieser isolierten Vorhofskontraktionen ausgesprochen zweigipflig sind in der oben angedeuteten Form.

Weitere 10 Minuten später kommt die normale Atropinwirkung zum Vorschein, die Pulsdauer der Normalperioden wird geringer, die Extrasystolen treten in immer ausgesprochenerer Häufung auf, Ventrikelsystolenausfälle finden keine mehr statt. Gleichzeitig verkürzt sich die a—v-Ueberleitungszeit, wodurch die Deutung der Kurven bedeutend erschwert wird, indem von der Vorhofskontraktion nur noch die kleine erste Zacke zu sehen ist, während die zweite Erhebung offenbar in der c-Welle verschwindet. Als Beispiel möchte ich hier die Kurve 10 anführen, die 30 Minuten nach der Injektion gewonnen wurde, und welche alle diese Verhältnisse sehr schön demonstriert. Auf

derselben sind zwei Serien nicht sehr lange dauernder Tachykardien zu sehen, die einer Frequenz von 168 Pulsen in der Minute entsprechen würden. Stellenweise ist der Rhythmus dabei vollkommen regelmässig, an anderen Stellen zeigen sich kleine Differenzen in der Pulsdauer, wobei der Puls das Bild des Alternans darbietet. Noch eine Stunde nach der Injektion war die Atropinwirkung am Herzen sehr deutlich ausgesprochen. Dazu ist ferner zu bemerken, dass Patientin auch im übrigen sehr stark auf die Injektion reagierte mit Rötung und Hitzegefühl im Gesicht, Erweiterung der Pupillen, langdauernder Trockenheit im Munde. Sogar $2^1/_2$ Stunden nach der Einspritzung waren diese Allgemeinsymptome noch ausgesprochen nachweisbar, auch die Herzaktion immer noch beschleunigt. Doch traten nur noch ganz vereinzelte aurikuläre Extrasystolen auf.

Schon drei Tage später war der Rhythmus des Herzens wieder ein vollkommen regelmässiger, und als am 19. 7. 1915 nochmals eine Atropininjektion vorgenommen wurde, entstand wohl eine Beschleunigung des Pulses, **aurikuläre Extrasystolen traten aber nicht mehr auf**, zugleich war auch die Allgemeinreaktion auf Atropin eine viel schwächere geworden und schon nach 50 Minuten wieder vollkommen geschwunden. Durch Vagusreizung wurde deutliche Pulsverlangsamung erzielt, aber nicht mehr in so hohem Grade wie zur Zeit der Arrhythmie.

Während weniger Tage lässt auch diese Beobachtung wieder genau dieselben Folgen der Atropininjektion und der Vagusreizung erkennen wie die beiden vorher erwähnten: Vermehrung der aurikulären Extrasystolen bald nach der Injektion, wobei dieselben eine ausgesprochene Tendenz zur Häufung erkennen lassen, so dass eigentliche kurzdauernde tachykardische Anfälle auftreten; durch Vagusreizung zur Zeit der Extrasystolie Erzeugung von länger dauerndem, totalem Herzstillstand, als Nachwirkung derselben kurzdauernder Ausfall der Extrasystolen. Genau wie im Fall 2 ist auch hier die Arrhythmie nur transitorisch vorhanden. Sie ist während der Rekonvaleszenz nach einer Polyarthritis aufgetreten und hat etwa 4 Tage angedauert. Zwei Wochen später war der Kontraktionsablauf ein völlig normaler, durch Atropin liessen sich keine aurikulären Extrasystolen mehr erzeugen.

Nicht alle Fälle von aurikulärer Extrasystolie reagieren jedoch auf Atropin in der genannten Weise. Wenigstens verfüge ich selbst über eine weitere Beobachtung dieser Arrhythmie, bei der weder Vagusreizung noch -ausschaltung auch nur den geringsten Einfluss auf dieselbe ausübten. Es handelt sich um

Fall 4. Eg. I., 56 Jahre alt, in die Klinik aufgenommen am 15. 6. 1915.

Diagnose: Nephritis chronica interstitialis.

Anamnese: Im Februar 1914 Pleuropneumonie; schon damals wurde bei dem Patienten eine chronische Nierenentzündung nachgewiesen. Während der letzten Zeit Atemnot, Schwindel, allgemeine Müdigkeit, weswegen der Patient das Spital aufsuchte.

Status praesens: Sehr reduzierter Ernährungszustand; keine Oedeme. Lungen o. B. Herz anscheinend nicht vergrössert, deutlich verstärkter 2. Aortenton. Puls ziemlich regelmässig; Blutdruck 166 mm Hg. Im Urin viel Eiweiss, körnige und hyaline Zylinder. Ausgesprochene Wasser- und Salzretention.

Krankheitsverlauf: Harnausscheidung wird trotz aller möglicher angewandter Diuretika immer geringer; am 17. 8. erfolgt der Exitus letalis.

Sektion: Granularatrophie beider Nieren; Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels. Pericarditis fibrinosa.

Das Studium der Pulskurven des Patienten (siehe Kurve 11) zeigt, dass auch bei ihm wirklich aurikuläre Extrasystolen vorhanden sind, die aber im Gegensatz zu den Fällen 1—3 keine Neigung zur Gruppenbildung zeigen. Durch 1 mg Atropin subkutan ging der Puls von 60



auf 80 in die Höhe, die Arrhythmie veränderte sich dabei jedoch nicht im geringsten; weder wurde sie ausgeprägter, noch verschwand sie. Durch Vagusreizung wurde der Sinusrhythmus deutlich verlangsamt, die Arrhythmie wurde wiederum nicht im geringsten beeinflusst.

Durch dieses Verhalten setzt sich dieser Fall in einen auffallenden Gegensatz zu den Beobachtungen 1—3, und es ist deshalb für denselben wahrscheinlich die Ursprungsstelle für die Entstehung der Extraschläge ganz wo anders zu suchen als für die ersten drei Fälle. Während es sich bei denselben um einen Reizbildungsort handeln muss, der direkt unter dem Einflusse des Vagus steht, ist es hier ein Ort, der in seiner Tätigkeit vom Vagus garnicht oder nur ganz wenig abhängig ist. Doch können hier erst weitere Untersuchungen, womöglich unter Zuhilfenahme des Elektrokardiogramms, eine bessere Klärung bringen.

Werfen wir zum Schluss dieser Untersuchungen nochmals einen kurzen Rückblick auf die gewonnenen Resultate, so ist in erster Linie darauf hinzuweisen, dass in drei Fällen von aurikulärer Extrasystolie in vollkommen analoger Weise die Eigentümlichkeit der Neigung zur Gruppenbildung von Extrasystolie nachgewiesen werden konnte, sowohl spontan, als auch, und zwar immer in viel höherem Masse, unter Atropinwirkung. Mit Hilfe derselben gelang es manchmal direkt, kurz dauernde Anfälle von aurikulärer paroxysmaler Tachykardie auszulösen. Aber nicht nur durch Vagusausschaltung, sondern auch durch Vagusreizung gelang es nachzuweisen, dass die Bildung von aurikulären Extrasystolen wenigstens in diesen Fällen von dem Grad der Vagusreizung direkt abhängig ist, indem durch letztere ein Verschwinden der Extrasystolen erzielt werden konnte.

Ohne weiteres ist dabei verständlich, dass Vagusausschaltung allein unmöglich zur Entstehung von aurikulären Extrasystolen führen kann, sonst müsste diese Erscheinung bei Atropinisierung viel häufiger sein, sondern es muss daneben in den Vorhöfen noch irgend eine Veränderung vorhanden sein, welche zur Bildung von (heterotopen) Kontraktionsreizen befähigt ist. Dieses sekundäre Reizzentrum ist in der Norm durch den Vagus in seiner Reizbildung oder eventuell in seiner Reizübertragung auf die Herzmuskulatur mehr oder weniger gehemmt. Infolge der Atropinisierung in seiner Tätigkeit durch den Vagus nicht mehr unterdrückt, kann es seine Tätigkeit nunmehr ungehindert entfalten. Dabei hat dasselbe, wie die angeführten Frequenzzahlen zeigen, eine viel grössere Frequenz als der Sinus, wodurch der „Schrittmacher" des Herzens für mehr oder weniger lange Zeit völlig ausgeschaltet werden kann, bis das sekundäre Reizzentrum wieder für eine Zeitlang ermüdet, oder in seiner Tätigkeit gehemmt wird. Ob allerdings eine solch hohe Frequenz demselben an sich innewohnt, oder ob noch eine direkte Acceleransreizung desselben hinzutreten muss, welche es zu vermehrter Tätigkeit reizt (vielleicht ist das sekundäre Reizbildungszentrum infolge der Vagusausschaltung auch besser ansprechbar auf die normalen Acceleransreize), lässt sich nicht sicher entscheiden. Jedenfalls geht jedoch aus den angeführten Tatsachen das Eine mit Sicherheit hervor, dass bei einem Teil der Herzen mit Neigung zur aurikulären Extrasystolie



unter Atropinwirkung die deutliche Tendenz zur Vermehrung und Gruppenbildung, eventuell sogar zur tachykardieähnlichen Reihenbildung der aurikulären Extrasystolen zum Vorschein kommt, während Vagusreizung in den gleichen Fällen dieselben mehr oder weniger vollkommen zum Verschwinden bringt. Mit anderen Worten ist also die Entstehung der aurikulären Extrasystolie (wenigstens bei einer bestimmten Gruppe der hierhergehörigen Beobachtungen) abhängig vom Grade der Vaguswirkung auf das Herz. Es liegt natürlich nahe, für das spontane Auftreten von aurikulären Extrasystolen bei einem dazu geneigten Herzen ebenfalls Schwankungen im Vagustonus verantwortlich zu machen. Aus den Fällen 2 und 3 geht endlich noch hervor, dass solche Zustände rein transitorisch vorkommen können, um nach kurzer Zeit wieder vollkommen normalen Verhältnissen Platz zu machen. Dies zeigt, dass das Auftreten sekundärer reizbildender Zentren im Vorhof ein rein temporäres sein kann (im Fall 3 z. B. im Gefolge von Polyarthritis).

Ueber ähnliche Untersuchungen beim Menschen findet sich in der Literatur nur ganz Weniges; bis jetzt ist mir einzig die Arbeit von Beck bekannt geworden, welcher in einem Fall von paroxysmaler Tachykardie im Intervall zwischen zwei Anfällen ebenfalls durch Atropin Vermehrung der aurikulären Extrasystolen erzeugte, während ein Pilokarpinversuch negativ ausfiel. Doch war eine solche vereinzelte Beobachtung naturgemäss nicht dazu geeignet, um weitergehende Schlüsse daraus ziehen zu können. Im übrigen begnügen sich, wie schon eingangs erwähnt, die meisten Autoren mit dem Hinweis, dass aurikuläre Extrasystolie und aurikuläre Tachykardie, sich miteinander abwechselnd, sehr oft beim gleichen Individuum finden, eventuell sogar sich direkt auseinander entwickeln, und deswegen, sowie wegen des gleichen elektrokardiographischen Bildes miteinander verwandt sein müssen (siehe z. B. Hofmann, Laslett, Lewis, Lewis und Schleiter, Mackenzie). Auf die näheren gegenseitigen Beziehungen ist dabei jedoch kaum eingegangen worden.

Im folgenden Kapitel soll nunmehr, auf Grund ähnlicher Untersuchungen, zu zeigen versucht werden, in welch nahe Beziehungen die aurikuläre Extrasystolie und die

2. **Paroxysmale Tachykardie** (aurikuläre Form)

zu einander stehen.

Das Kapitel der paroxysmalen Tachykardien ist bis jetzt in vieler Beziehung noch ein ziemlich unklares. Die Meinungen darüber, was demselben alles zuzuzählen ist, ferner, welche Formen dieses Symptomenkomplexes von einander zu unterscheiden sind, sind noch nicht abgeklärt. Dies geht schon deutlich aus den ganz verschiedenen Einteilungen, die dieses Krankheitsbild von seiten der einzelnen Autoren erfährt, hervor. Immerhin ist durch die Forschungen der letzten Jahre klargestellt worden, dass die verschiedenen Fälle von paroxysmaler Tachykardie inbezug auf ihren Entstehungsmechanismus bzw. den Ort ihrer Auslösung deutlich von einander differieren. Gerade in dieser Richtung werden deshalb von der Mehrzahl der Autoren eine ganze Anzahl von Formen von einander unterschieden, wobei vor allem ein nomotoper einem heterotopen



Typus gegenübergestellt wird (siehe z. B. Wenckebach). Bei letzterem sind wiederum aurikuläre, atrioventrikuläre und ventrikuläre Formen von einander zu unterscheiden (siehe z. B. Hering, Wenckebach, Lewis, Hofmann usw.). Alle diese verschiedenen Tachykardiearten haben ihre Bezeichnung von dem Ort der dabei die Kontraktion auslösenden Reizbildung.

Die vorliegenden Untersuchungen beziehen sich einzig auf die am Vorhof ausgelösten Tachykardien, welche nach der Auffassung von Lewis die weitaus häufigsten sind, was auch mit meinen Erfahrungen übereinstimmt. Gerade aus diesem Grunde liegen in der Literatur über diese Form ziemlich viel Angaben vor, sowohl was die klinische Symptomatologie ihres Auftretens, als auch, was den Ort ihrer Entstehung (ein oder mehrere sekundäre reizbildende Zentren in den Vorhöfen) anbetrifft. Von verschiedenen Seiten wurde auch auf die Beziehungen dieser Tachykardieform zum Herznervensystem, speziell zum Vagus, aufmerksam gemacht, vor allem wegen der, von mancher Seite behaupteten, von Anderen jedoch gerade für die aurikuläre Form bestrittenen (siehe z. B. Wenckebach) Beeinflussung derselben durch Vagusreizung.

Die Beobachtungen, welche ich selbst in dieser Beziehung, ausgehend von den Erfahrungen im ersten Kapitel, machen konnte, sind folgende:

Fall 5. Franz Haed., 41 Jahre alt; in die Klinik aufgenommen am 10. 6. 1915.

Diagnose: Insufficientia valvular. aort. luet. Tachycardia paroxysmalis.

Anamnese: Mit 19 Jahren Lungenentzündung, sonst angeblich stets völlig gesund. Seit Ende 1913 ziemlich häufig, und zwar anfallsweise heftiges Herzklopfen, verbunden mit dem Gefühl von Atemnot, besonders nach körperlichen Anstrengungen. Wegen dieser Beschwerden erstmalige Aufnahme ins Kantonsspital am 9. 6. 1914.

Damaliger Status praesens: Hochgradige objektive Dyspnoe, kupierte Sprache. Am Hals auffallend deutliche Venenpulsation. Herz: Spitzenstoss in derlinken vorderen Axillarlinie, im 6. Interkostalraum, deutlich verbreitert und hebend. Herzdämpfung: 1 cm neben dem rechten Sternalrand, Oberrand der linken 2. Rippe, linke vordere Axillarlinie. Bei der Auskultation ein paukender 1. Ton, ein blasendes systolisches Geräusch, der 2. Ton gespalten, daran anschliessend ein kurzes, leises diastolisches Geräusch; über der Trikuspidalis und der Pulmonalis zwei Töne und ein lautes, giessendes diastolisches Geräusch; über der Aorta ist das diastolische Geräusch am lautesten, der 2. Ton verstärkt. Puls 80, regelmässig. Lungen o. B. Deutliche Vergrösserung der Leber. Wassermann'sche Reaktion zuerst fraglich, später positiv.

Krankengeschichte: In der Folgezeit eine ganze Anzahl von tachykardischen Anfällen, mit Pulszahlen von 180 bis 220, von minuten- bis stundenlanger Dauer. Keine deutliche Veränderung der Herzdämpfung während des Anfalles. Vom 4. 7. an Digalenbehandlung (3 mal täglich 10 Tropfen), unter der nach und nach die tachykardischen Anfälle vollkommen verschwinden. 22. 7. 1914 Entlassung des Patienten. Am 10. 2. 1915 Neuaufnahme wegen genau derselben Beschwerden und mit demselben Status. Vom 24. 2. an Digalenbehandlung, welche wiederum die Tachykardie vollkommen zum Verschwinden bringt. Patient kann deshalb am 15. 3. beschwerdefrei entlassen werden. Dritte Aufnahme wegen derselben Beschwerden am 10. 6. 1915. Auch diesmal wieder unter Digalenbehandlung derselbe therapeutische Erfolg. Entlassung am 31. 7. 1915. Der genauere Verlauf der Erscheinungen von seiten des Herzens soll nunmehr an der Hand der Kurven und unter Beiziehung der klinischen Experimente etwas eingehender verfolgt werden.



Analyse der Pulserscheinungen.

Kurve 12 zeigt das Polygramm des am 12. 6. 1914 beobachteten tachykardischen Anfalles. Die Puls- bzw. Herzfrequenz beträgt dabei 170, und ist vollkommen regelmässig. In der Venenpulskurve ist die kleine Zacke am Fusse der grossen Welle als c-Zacke aufzufassen; die meist eine deutliche Doppelwelle auf dem absteigenden Schenkel der Haupterhebung bildende Zacke ist allem Anschein nach die a-Welle. Die ganze Erhebung ist wohl deshalb so gross, weil infolge der Stauung im venösen Teil des grossen Kreislaufes die v-Welle an Dimension gewaltig zugenommen hat, und weil sich derselben infolge der Tachykardie erst noch die a-Welle aufpfropft. Dass diese Deutung aller Wahrscheinlichkeit nach zutrifft, wird sozusagen eindeutig bewiesen durch das Bild des Phlebogramms zur Zeit der Vagusreizung während eines tachykardischen Anfalles (siehe z. B. Kurve 15).

In den folgenden Untersuchungen handelte es sich darum, das Verhalten des Herzens bei Vagusreizung (bzw. Ausschaltung) zur Zeit des tachykardischen Anfalles und ausserhalb desselben genau festzustellen. Da jedoch die Resultate all dieser Untersuchungen im Verlauf der Erkrankung nicht immer mit einander übereinstimmten, sollen die graphischen Untersuchungen in rein chronologischer Reihenfolge, je nach ihrer Wichtigkeit mehr oder weniger ausführlich, besprochen werden.

Schon am ersten Beobachtungstage zeigte sich, dass durch den Vagusdruckversuch wohl eine bedeutende Verlangsamung der Ventrikel-, nicht aber der Vorhofsaktion erzeugt werden konnte, dass ferner diese Wirkung nur noch für ganz kurze Zeit nach Aufhören der Vagusreizung anhielt. Entsprechende Kurven (siehe z. B. 15) werden weiter unten genauer beschrieben und analysiert werden.

Am 13. 6. 1914 war der Anfall spontan verschwunden, jedoch bestand immer noch eine deutliche Arrhythmie infolge Auftretens vereinzelter aurikulärer Extrasystolen. Während der nächstfolgenden Tagen verschwanden auch letztere beinahe vollkommen.

Am 15. 6. wurde zur Zeit der vollkommen regelmässigen Herzaktion wiederum ein Vagusdruckversuch vorgenommen, und wie die Kurve 13 zeigt, besteht diesmal der Erfolg desselben in einer ausgesprochenen Bradykardie des ganzen Herzens, einschliesslich der Vorhöfe. In diesem Versuch handelt es sich also offenbar um eine reine Sinuswirkung des Vagus. Schon hier stossen wir demnach auf die wichtige Tatsache, dass der Erfolg, und offenbar auch der Angriffspunkt der Vagusreizung inner- und ausserhalb des Anfalles ein ganz verschiedener ist, indem während des tachykardischen Anfalles der Effekt auf die Vorhöfe vollständig ausbleibt, zur Zeit des normalen Reizablaufes die Wirkung desselben wie gewöhnlich am Sinus angreift.

Am 17. 6. wiederum ein tachykardischer Anfall von etwa 2 Stunden Dauer, mit einer Frequenz von 190 pro Minute. Erfolg des Vagusdrucks wieder derselbe wie am 12. 6., ohne dass der Anfall zum Verschwinden gebracht worden wäre, fast genau entsprechend dem graphischen Bild der Kurve 25. Am folgenden Tage wieder ziemlich regelmässiger Puls,



nur noch vereinzelte aurikuläre Extrasystolen mit stellenweisem Ausfall der entsprechenden Ventrikelsystole (siehe Kurve 14).

In dieser Zeit gelang es zufällig auch einmal den Beginn eines tachykardischen Anfalles zu registrieren (siehe Kurve 15). Auf der linken Hälfte der Kurve findet sich ein nicht beschleunigter Herzschlag mit vereinzelten eingestreuten aurikulären Extrasystolen. Plötzlich beginnt der Anfall, wobei im Phlebogramm die dadurch bedingte Formveränderung der Venenpulswellen sehr deutlich zu erkennen ist. Die Pulsfrequenz während des Anfalles beträgt 185 (vg. damit Kurven 2, 5 und 10!)

Am 23. 6. wiederum ein leichterer Anfall; die dabei zur Zeit des Vagusdrucks gewonnene Kurve 16 lässt sehr schön die hochgradige Wirkung desselben auf die Ventrikel, bei völligem Fehlen einer Beeinflussung der Vorhofsaktion erkennen[1]. Ein Dauererfolg wurde auch hier nicht im geringsten erzielt. Schon am Abend desselben Tages war der Puls spontan wieder vollkommen regelmässig, die Frequenz 80, der Reizablauf am Herzen ein völlig normaler.

Nachdem am 30. 6. drei Tage ohne jeglichen Anfall vorüber gegangen waren, wurde an diesem Tage ein Atropinversuch vorgenommen (1 mg Atrop. sulfur. subkutan). Vor der Injektion war der Puls vollkommen regelmässig, 76 pro Minute; Ausfall des Vagusreizversuchs wie in Kurve 13. Schon 10 Minuten nach derselben traten vereinzelte aurikuläre Extrasystolen auf, nach weiteren 10 Minuten zeigten dieselben ausgesprochene Tendenz zur Häufung. Kurve 17, gewonnen 30 Minuten nach der Injektion, zeigt z. B. sehr schön das Bild eines solchen kurzdauernden tachykardischen Anfalles. Auffällig ist auf derselben, dass die Radialispulse solch bedeutende Grössenschwankungen zeigen; zum Teil rührt das wohl davon her, dass die Ventrikel sich nicht in genau gleichen Abständen kontrahieren. Die aurikuläre Tachykardie schlägt plötzlich wieder in einen, kurze Zeit andauernden, normalen Reizablauf des Herzens um, wobei der Sinusrhythmus etwa demjenigen vor dem Versuch entspricht.

110 Minuten nach der Injektion tritt ein typischer, etwa eine halbe Stunde andauernder, tachykardischer Anfall auf, der eine Frequenz von 215 Schlägen pro Minute zeigt (siehe Kurve 18). Dabei hatte Pat. die typischen Allgemeinerscheinungen einer ziemlich starken Atropinwirkung: sehr starkes Gefühl von Trockenheit im Munde und Rachen, ziemlich weite Pupillen usw. Vier Stunden nach der Einspritzung waren immer noch vereinzelte aurikuläre Extrasystolen nachweisbar. Bald nachher war der Reizablauf am Herzen wieder ein vollkommen normaler.

Das Resultat dieses Versuchs erinnert in jeder Beziehung an die im ersten Abschnitt dieser Arbeit beschriebenen Erfahrungen bei aurikulärer Extrasystolie, nur war hier die Wirkung der Vagusausschaltung zum

1) Die Vagusreizung gestattet hier auch eine möglichst sichere Analyse der Kurve. Nimmt man an, dass die zu dieser Zeit am Venenpuls deutlich erkennbare Vorhofsfrequenz auch während der übrigen Zeit besteht, so zeigt sich, dass meist auf zwei Vorhofkontraktionen hier eine Ventrikelfrequenz folgt. Genauer ist das Rhythmenverhältnis 195/110.



Schluss eine viel hochgradigere, indem sie, bei anfänglich völlig normalem Reizablauf am Herzen, zuerst zum Auftreten gehäufter aurikulärer Extrasystolen, nachher zu einem typischen tachykardischen Anfall führte.

Wie schon in der Krankengeschichte erwähnt, wurde Pat. vom 3. 7. an einer energischen Digalenkur unterzogen. Dabei zeigte sich, dass ziemlich lange nach Beginn derselben (z. B. noch am 13. 7.; siehe Kurve 19) zeitweise Anfälle von aurikulärer Tachykardie auftraten, wobei jedoch die Ventrikel sich immer weniger beteiligten, und auch die subjektiven Beschwerden des Anfalles vollkommen fehlten. Kardiogramm und Radialispuls zeigen dementsprechend keine Beschleunigung, sind jedoch in hohem Grade unregelmässig, indem eine Ventrikelkontraktion manchmal schon nach einer, eventuell aber auch erst nach drei oder vier Vorhofskontraktionen auftritt, wie dies Kurve 19 sehr deutlich demonstriert. Genau wie im gewöhnlichen Anfall beeinflusste die mechanische Vagusreizung auch bei diesen Zuständen nur die Ventrikel, und zwar in auffällig hohem Masse (siehe Kurve 20); auf die Vorhofstachykardie übte sie nicht die geringste Wirkung aus[1]. Während der letzten 8 Tage seines Spitalaufenthaltes blieb dann allerdings der Reizablauf am Herzen des Patienten ein vollkommen normaler, auch der Vorhofspuls war nie mehr beschleunigt.

Sozusagen genau dieselben Erfahrungen konnten wir bei dem Patienten auch wieder während des zweiten Spitalaufenthaltes (vom 10. 2. bis 14. 3.) machen.

Dagegen fielen dann während des dritten Spitalaufenthaltes die Versuchsresultate etwas anders aus als früher, weshalb sie im folgenden noch etwas näher geschildert werden sollen, besonders auch deswegen, weil sie uns klinisch Anhaltspunkte geben über das weitere Fortschreiten des der Tachykardie zugrunde liegenden pathologisch-physiologischen Prozesses am Herzen.

Patient hatte in der ersten Zeit seines dritten Spitalaufenthaltes beinahe täglich einen tachykardischen Anfall; auf jeden Fall waren dieselben viel häufiger, und traten auch bedeutend heftiger auf als früher. Zugleich stellte sich aber in der Zwischenzeit zwischen zwei Anfällen, wenigstens während der ersten Wochen, nicht mehr ein normaler Reizablauf am Herzen ein, sondern es blieb konstant eine Arrhythmie, entstanden durch Ventrikelsystolenausfall bei Vorhofstachysystolie, bestehen.

Durch eine chronische Digalenkur gelang es in der Folgezeit die tachykardischen Anfälle nach und nach zum Verschwinden zu bringen, jedoch blieb die Beschleunigung der Vorhofsaktion noch sehr lange bestehen. Der Vorhofsrhythmus scheint dabei (siehe Kurve 21) ziemlich regelmässig zu sein. Die Vorhofsfrequenz beträgt 210 Schläge, die Ventrikelfrequenz gleichzeitig nur 75.

Eine am gleichen Tage (12. 7.) vorgenommene Atropininjektion ergab naturgemäss ein etwas anderes Resultat als früher. Bei der Ausmessung der Kurve 22, gewonnen 35 Minuten nach der Injektion, sind immer

1) Aus dieser Kurve ergibt sich auch ohne weiteres die Berechtigung der erwähnten Analyse von Kurve 19.



noch 210 Vorhofs-, dagegen aber 95 Ventrikelschläge pro Minute nachweisbar. Auch 50 Minuten nach der Einspritzung (siehe Kurve 23) bestehen immer noch 210 Vorhofs-, jedoch 105 Ventrikelkontraktionen pro Minute. (Eine sichere Analyse des Phlebogramms in Kurve 23 ist natürlich nur möglich, ausgehend von den zwei vorhergehenden Pulsbildern.) Das ursprüngliche Pulsbild trat erst wieder 6 Stunden nach der Einspritzung auf. Es wurde also durch die Atropininjektion die Vorhofstachykardie nicht im geringsten beeinflusst, der Ventrikelrhythmus wurde dagegen deutlich beschleunigt, am wahrscheinlichsten wohl durch eine Verbesserung der a—v-Ueberleitung.

Durch weitere, konsequent durchgeführte Digalenkur gelang es nach und nach, ähnlich wie früher einen ziemlich regelmässigen Rhythmus und einen normalen Reizablauf am Herzen zu erzeugen, wobei jedoch immer noch vereinzelte aurikuläre Extrasystolen auftraten. Merkwürdigerweise war ferner beim Vagusreizversuch, zur Zeit der Ventrikelbradykardie, gewöhnlich kurzdauernde aurikuläre Tachysystolie nachweisbar [siehe Kurve 24[1])]. Ob dieselbe vielleicht die Folge einer mit der Vagusreizung gleichzeitig ausgelösten Acceleransreizung ist (siehe Weill), auf diesen Punkt soll hier nicht weiter eingegangen werden.

Die Beobachtungen während des dritten Spitalaufenthaltes zeigen, dass sich der Zustand des Patienten gegenüber früher deutlich verschlimmert hat, indem diesmal die Vorhofstachysystolie bedeutend länger andauerte, die aurikuläre Extrasystolie überhaupt nicht mehr völlig zum Verschwinden gebracht werden konnte.

Die ziemlich zahlreichen Beobachtungen und Untersuchungen, die bei dem Patienten 5 im Verlaufe eines Jahres vorgenommen werden konnten, sind meiner Meinung nach geeignet, den genaueren pathologisch-physiologischen Mechanismus des aurikulären Typus der paroxysmalen Tachykardie in vieler Beziehung aufzuklären.

In erster Linie wird auch durch die Untersuchungen in diesem Fall die schon im ersten Kapitel geäusserte Ansicht bestätigt, dass bei Vorhandensein eines sekundären reizbildenden Zentrums im Vorhof (wohl in der Mehrzahl der Fälle) durch Vagusausschaltung mit Hilfe von Atropin eine Häufung der aurikulären Extrasystolen erzeugt werden kann, die sich im Fall 5 bis zum echten tachykardischen Anfall gesteigert hat. Je nach der Beschaffenheit („Aktivität“) der betreffenden Vorhofsveränderung scheint dabei die Tachykardie von mehr oder weniger langer Dauer zu sein.

Im Falle 5 wird die Annahme, dass die Reizbildung für die aurikuläre Extrasystolie bzw. den tachykardischen Anfall nicht etwa vom Sinus, sondern von einem sekundären reizbildenden Zentrum der Vorhöfe ausgehe, wie sie schon für die Beobachtungen 1—3 gemacht wurde, beinahe zur Gewissheit erhoben, speziell durch die Erfahrung, dass der Sinus der Vaguswirkung sehr deutlich zugänglich ist, die Vorhofs-

1) Dass obige Analyse der Kurve 24 zutrifft, zeigt sich am deutlichsten auf der rechten Hälfte derselben, zur Zeit der Vagusnachschwankungen. Dort ist mit Sicherheit zu erkennen, dass bei geringerer Vaguswirkung die Pulsverlangsamung rein vom Sinus ausgelöst wird.



tachysystolie, wenigstens im Anfall, dagegen nicht, und zwar trotz sehr ausgesprochener Wirkung auf das übrige Herz. Anscheinend besteht allerdings ein gewisser Widerspruch in der Annahme, dass die Vagusausschaltung die Tätigkeit des sekundären reizbildenden Zentrums vermehre, Vagusreizung dasselbe jedoch unbeeinflusst lasse. Es stimmt dieselbe auch nicht ganz überein mit den Erfahrungen bei den Fällen 1—3, bei denen durch Vagusreizung die sekundäre Vorhofstätigkeit unterdrückt werden konnte. Fassen wir jedoch bei der Beobachtung 5 die ganze Entwicklung von seiten des Herzens ins Auge, so zeigt sich, dass allerdings im Beginn jedes Spitalaufenthaltes eine Wirkung der Vagusreizung auf die aurikuläre Tachysystolie ausbleibt. Nach und nach kommt sie jedoch, zusammen mit der klinischen Besserung des ganzen Krankheitsbildes (Abnahme der Zahl und der Dauer der Anfälle usw.), mehr oder weniger deutlich zum Vorschein. Immerhin ist dieser Nachweis, etwa ähnlich wie in Fall 3, in Beobachtung 5 nie geglückt, wohl aber geht dies deutlich hervor aus dem Erfolg der chronischen Digalenbehandlung, welche anfänglich auch nur an der a—v-Ueberleitung ansetzte (siehe Kurve 19), allmählich aber, wenigstens während des ersten und zweiten Aufenthaltes, jegliche aurikuläre Extrasystolie völlig zum Verschwinden brachte. Ganz unbeeinflusst durch die Vagusreizung blieb allerdings die Vorhofstachysystolie, auch zur Zeit des Anfalles, nicht immer, wie dies deutlich aus Kurve 25 hervorgeht. Dieselbe wurde gewonnen zur Zeit des zweiten Spitalaufenthaltes, als der Zustand sich langsam zu bessern anfing. Die Vorhofsfrequenz beträgt auf derselben anfänglich 200 pro Minute. Während der Vagusreizung, die mit der üblichen Wirkung auf die Ventrikel einhergeht, geht die Zahl der aurikulären Kontraktionen (Strecke a—b) auf 192 Schläge zurück, um dann sogar auf 180 zu sinken (b—c). Nachher stellt sich dann mit dem Verschwinden der Wirkung auf die Ventrikel auch die ursprüngliche Vorhofsfrequenz wieder ein. Da es ferner unsere Untersuchungen wahrscheinlich machen, dass der tachykardische Anfall, wenigstens zum Teil, die Folge der Vagusuntätigkeit ist, ist, vor allem in schweren Anfällen, das Versagen der Vaguswirkung auf die Vorhöfe in dieser Zeit vollkommen verständlich, speziell unter der Annahme, dass seine Reizbarkeit (vor allem am Beginn und auf der Höhe des Anfalls) für die Vorhofsversorgung aufgehoben ist.

Durch chronische Digalenkur gelang es, wie schon erwähnt, bei Fall 5 nach und nach die Einwirkung des sekundären Vorhofszentrums auf die Herztätigkeit auszuschalten; jedoch wurde dies mit der längeren Dauer der Krankheit immer schwieriger, so dass beim dritten Aufenthalt eine vollständige Hemmung desselben überhaupt nicht mehr erreicht werden konnte. Am Ende der dritten Beobachtungsperiode kam es sogar beinahe zu einer Art Umkehr der Vaguswirkung auf das sekundäre Vorhofszentrum, indem in Kurve 25, während der Vagusbradykardie, die Vorhöfe stellenweise (zur Zeit der längsten Ventrikelpausen) für sich isoliert zu schlagen anfangen, während zur Zeit des normalen Reizablaufes von aurikulärer Extrasystolie fast nichts zu sehen ist.



Es liegt wohl am nächsten, anzunehmen, dass die immer mehr zunehmende Herabsetzung der Reaktionsfähigkeit von seiten des sekundären reizbildenden Vorhofszentrums auf Vagusreize (oder eventuell der Vagusfasern für die Vorhöfe selbst) die direkte Folge der Verschlimmerung der den Erscheinungen zugrunde liegenden Herzveränderungen ist, dass wir also mit anderen Worten den Grad derselben auf Grund der Vaguswirkung direkt beurteilen können.

Auf jeden Fall zeigen all die angeführten Untersuchungen, dass für die Entstehung eines in den Vorhöfen ausgelösten tachykardischen Anfalles das Verhalten des Vagus eine wichtige Rolle spielt. Wie mir die Durchsicht der Literatur zeigte, ist dies, wie oben erwähnt, in einem einzelnen Fall von Beck mit Hilfe des Atropinversuches schon einmal nachgewiesen worden. Ob allerdings die Ausschaltung der Vaguswirkung bzw. eine verminderte oder aufgehobene Reaktionsfähigkeit auf letztere, wie sie in den späteren Stadien nachweisbar zu sein scheint, von seiten des sekundären reizbildenden Vorhofszentrums für sich allein zur Auslösung eines tachykardischen Anfalles genügt, oder ob sich nicht dazu noch zu vermehrter Tätigkeit antreibende Reizwirkungen (seien es in der Herzmuskulatur selbst entstandene, oder durch Accessoriuswirkung bedingte) hinzugesellen müssen, möchte ich mit absoluter Bestimmtheit vorläufig nicht entscheiden. Letztere Annahme hat jedenfalls eine viel grössere Wahrscheinlichkeit für sich, worauf auch schon Schlesinger auf Grund seiner rein klinischen Beobachtungen hingewiesen hat. Schon aus dem Grunde, weil normalerweise Atropinisierung für sich niemals zu solch hohen Frequenzen führt, wie sie in den angeführten Fällen 1, 2, 3 und 5 zur Beobachtung kamen. Es ist auch noch zu berücksichtigen, speziell bei Fall 5, dass pathologische Veränderungen der Herzmuskulatur mit vermehrter Reizbarkeit gegenüber Acceleransreizen einhergehen können. Gerade bei der luetischen Aorteninsuffizienz sind meist weitgehende Veränderungen der Herzmuskulatur vorhanden, für die ein solches Verhalten schon von anderer Seite angenommen worden ist (siehe die Beobachtung von Falconer und Duncan, zit. Zentralbl. f. Herzkrankh., 1912, S. 96).

Der Vollständigkeit halber mag hier auch noch erwähnt werden, dass die rein klinische Beobachtung keine wertvolleren Winke für die Auffassung des Entstehungsmechanismus der tachykardischen Anfälle gegeben hat. Manchmal wurden dieselben durch körperliche Anstrengungen, bei anderen Gelegenheiten auch durch psychische Aufregungen bei absoluter körperlicher Ruhe ausgelöst. Ebenso oft konnte jedoch irgend eine äussere Ursache für den Anfall überhaupt nicht nachgewiesen werden.

Durch die angeführten Beobachtungen im Fall 5, dass die abnorme Vorhofsaktion im Anfall vom Vagus aus nur ganz wenig oder garnicht beeinflusst werden kann, ist übrigens der so häufige therapeutische Misserfolg dieses Eingriffs sehr wohl verständlich.

Aehnliche, wenn auch nicht völlig mit den bei dem Fall 5 gemachten identischen Beobachtungen konnten noch bei einem weiteren Patienten, der an paroxysmaler Tachykardie litt, gemacht werden.



Fall 6. Georg Els., 18 Jahre alt; in die Klinik aufgenommen am 20. 10. 1915.

Klinische Diagnose: Neurosis cordis; Tachycardia paroxysmalis.

Anamnese: Früher stets völlig gesund. Wird ins Spital geschickt wegen stechender Schmerzen im Abdomen, unterhalb des Nabels. Seit dem Bestehen dieser Beschwerden will Pat. auch an Anfällen von heftigem Herzklopfen leiden.

Status praesens: Mittelgrosser Mann von ziemlich gutem Ernährungszustand. Herz: Spitzenstoss im 5. Interkostalraum, innerhalb der linken Mamillarlinie. Herzdämpfung: 1 cm ausserhalb des rechten Sternalrandes, linke 3. Rippe, linke Mamillarlinie. Herztöne rein, keine Geräusche, Puls unregelmässig. Abdomen o. B.

Krankengeschichte: Schmerzen im Abdomen wurden ohne jegliche Behandlung immer geringer. Puls stets hochgradig unregelmässig, eigentliche tachykardische Anfälle ziemlich selten. Unter Digalenbehandlung fast völliges Verschwinden der Herzerscheinungen.

Wenden wir uns nunmehr dem genaueren Studium der Pulsverhältnisse zu, so zeigt uns in erster Linie Kurve 26 das gewöhnliche Pulsbild des Patienten während der ersten Zeit seines Spitalaufenthaltes. Schon am Radialispuls und ebenso am Kardiogramm ist deutlich die hochgradige Unregelmässigkeit der Herzaktion zu erkennen. Nur an einer einzigen Stelle (×) folgen zwei Normalschläge unmittelbar aufeinander, sonst handelt es sich überall um Bigemini, oder es ist ein Normalschlag von einer ganzen Reihe schnell aufeinander folgender extrasystolischer Kontraktionen gefolgt. Wie der Venenpuls sehr deutlich zeigt, handelt es sich dabei um vereinzelte, oder (entsprechend den Fällen 1—3) gehäuft auftretende aurikuläre Extrasystolen. Das a—v-Intervall ist dabei durchwegs etwas verlängert. Kurve 27 zeigt das Ende eines tachykardischen Anfalles (vom 10. 11. 1915) mit einer Frequenz von 208 Schlägen pro Minute, der ganz plötzlich übergeht in einen langsameren und vollkommen regelmässigen Rhythmus von 95 Schlägen, aller Wahrscheinlichkeit nach die vom Sinus aus beherrschte Normalfrequenz. Diese Anfälle waren übrigens bei dem Patienten sehr selten, und dauerten nie länger als etwa 5 Minuten.

Am 5. 11., an welchem Tage auch die Kurve 25 gewonnen wurde, erhielt Patient 0,6 mg Atropin. sulfur. subkutan. Schon 8 Minuten nach der Injektion trat deutliche Trockenheit im Munde auf, und zugleich zeigten die aurikulären Extrasystolen eine immer deutlicher werdende Tendenz zur Häufung. Diese wurde immer ausgesprochener, so dass z. B. 20 Minuten nach der Einspritzung für eine Dauer von mehreren Minuten überhaupt nur noch extrasystolische Schläge zu sehen waren. Wie die 40 Minuten nach der Einspritzung gewonnene Kurve 28 zeigt, ist zu dieser Zeit die aurikuläre Tachykardie von Zeit zu Zeit von längeren (Normal-) Pulsdauern unterbrochen, und gerade hier, ähnlich wie in der Ausgangskurve 26, ist das Vorkommen auch ganz vereinzelter aurikularer Extrasystolen sehr deutlich zu erkennen (siehe z. B. Stelle × der Kurve 28); im Allgemeinen herrscht jedoch die Tendenz zur Extrasystolenhäufung im Vergleich zu 26 gewaltig vor. Dabei ist noch darauf hinzuweisen, dass Patient während dieser Tachykardie fast genau dasselbe Gefühl von Herzklopfen verspürte, wie während eines spontanen tachykardischen Anfalles. Umgekehrt zeigt der Vagusdruckversuch (siehe



Kurve 29), dass durch Vagusreizung (im Gegensatz zu Fall 5) die extrasystolischen Vorhofsschläge für einige Zeit fast vollständig zum Verschwinden gebracht werden können, und erst allmählich wieder in ihrer ursprünglichen Zahl in Erscheinung treten. Betrachten wir Kurve 29 etwas genauer, so zeigt sich im Anfang derselben eine ausgesprochene Häufung von aurikulären Extrasystolen, die bald nach Beginn der Vagusreizung verschwinden. Gleichzeitig wird offenbar auch eine ziemlich starke Wirkung auf den Sinus ausgeübt. Nach Aufhören der mechanischen Vagusbeeinflussung kommen ganz allmählich wieder vereinzelte Extrasystolen zum Vorschein, um erst ganz am Schluss der Kurve wieder in der ursprünglichen Häufung aufzutreten. Im Gegensatz zu Beobachtung 5 führt also hier die Vagusreizung auch im Anfall zu einer hochgradigen Hemmung des sekundären Reizbildungszentrums. Dies zeigte sich auch am Erfolg einer chronischen Digalenkur (3 mal täglich 20 Tropfen), indem dadurch, wie Kurve 30 zeigt, die aurikulären Extrasystolen fast vollständig zum Verschwinden gebracht werden konnten. Gleichzeitig trat auch hier eine deutliche Wirkung auf den Sinus ein, wie dies durch die erzielte Pulsverlangsamung deutlich demonstriert wird (aus der Kurve 30 berechnet beträgt die Frequenz der Herzaktion zur Zeit der Kurvenaufnahme 60 pro Minute).

Auch diese Beobachtung zeigt wiederum sehr deutlich, wie wichtig für die Auslösung, sowohl des aurikulären, tachysystolischen Anfalls, wie der einzelnen aurikulären Extrasystolen das Verhalten des Vagus ist. Vor allem die Uebereinstimmung derselben mit den Erfahrungen bei den Fällen 1—3 ist zu eindeutig und offenkundig, als dass noch viel Worte darüber verloren werden müssten. Im Gegensatz zu Beobachtung 5 allerdings ist bei Fall 6 die Beeinflussung des sekundären Vorhofszentrums sehr schön auch bei mechanischer Vagusreizung vorhanden. Doch ist schon oben darauf hingewiesen worden, dass die zunehmende Verminderung der Reaktionsfähigkeit auf Vagusreizung (bei Fall 5) jedenfalls als Zeichen einer Verschlimmerung der Herzveränderungen aufgefasst werden muss, und zwar vor allem auch deshalb, weil dieselbe nie dauernd vorhanden war, sondern sich immer noch mehr oder weniger durch Digitalispräparate beeinflussen liess.

Versuchen wir noch, am Schlusse dieses Abschnittes, an der Hand der gewonnenen Erfahrungen uns ein Bild von der Entstehung des aurikulären, paroxysmal-tachykardischen Anfalles zu machen, so haben die vorhergehenden Untersuchungen deutlich gezeigt, dass dabei neben dem Vorhandensein eines sekundären reizbildenden Zentrums der Vagus eine wichtige Rolle spielt. Durch die vorstehenden Untersuchungen liess sich beweisen, dass wohl meist die sekundäre Vorhofstätigkeit erst dann zum Vorschein kommen kann, wenn der Vagus gelähmt bzw. in seiner Tätigkeit genügend abgeschwächt ist, und dass umgekehrt häufig dieselbe durch Vagusreizung wieder zum Verschwinden gebracht werden kann.

Was die speziellen Verhältnisse beim spontan auftretenden tachykardischen Anfall anbetrifft, so führen unsere experimentellen Erfahrungen zu der Annahme, dass derselbe in der Hauptsache dann auftreten wird,

wenn der Vagus, ähnlich wie im Atropinversuch, auf irgend eine Weise (reflektorisch?, autotoxisch? usw.) in seiner Tätigkeit gehemmt bzw. gelähmt ist. Dadurch gelingt es dem sekundären Reizbildungszentrum, die Leitung der Herztätigkeit zu übernehmen, wohl hauptsächlich infolge seiner hohen Frequenz. Gleichzeitig muss dabei wahrscheinlich auch die Reizbarkeit des Herzmuskels zugenommen haben (siehe dazu auch Deganello), und zwar kommt dies möglicherweise ebenfalls infolge der Verminderung oder des Wegfalls der Vaguswirkung zustande. Wie schon erwähnt, soll dabei nicht etwa behauptet werden, dass die hohe Frequenz des sekundären Vorhofszentrums eine demselben an sich innewohnende Eigenschaft sei, die durch Nachlassen der Vaguswirkung zum Vorschein kommen kann. Viel wahrscheinlicher ist es, dass auch noch eine reizende Wirkung von seiten der Acceleransfasern eine gewisse Rolle dabei spielt (siehe auch Rihl), die ihrerseits vielleicht eine direkte Folge der durch die Vagusausschaltung bedingten Störung des normalen Vagus-Accelerans-Antagonismus ist. Auf jeden Fall geht aus unseren Untersuchungen das Eine mit Sicherheit hervor, dass die Reizung des Accelerans für sich allein (siehe z. B. Müller, La Franca, Vaquez et Pozzi, Ritchie usw.) zur Erzeugung tachykardischer Anfälle im Sinne der paroxysmalen Tachykardie jedenfalls nicht genügt.

Auch für die Erscheinungen, die sich im Aufhören des Anfalles, ferner im Auftreten einzelner kurzdauernder Serien von aurikulären extrasystolischen Schlägen äussern, lassen sich aus unseren Erfahrungen Anhaltspunkte gewinnen. Es ist wohl fraglos, dass der Vagustonus auch beim Gesunden konstant Schwankungen unterworfen ist. Schon diese sind offenbar imstande, das Auftreten kürzerer oder längerer Serien von aurikulären Extrasystolen zu bewirken. Solche Tonusschwankungen sind z. B. sehr schön als Nachwirkung des Vagusdruckversuchs nachweisbar, worauf ich schon einmal in dieser Zeitschrift hinzuweisen Gelegenheit hatte (Bd. 16, Untersuchungen über die Entstehung der nervösen Extrasystolen). Wie ich ferner in einer kürzlich erschienenen Arbeit zeigen konnte, sind solche Tonusschwankungen des Vagus mit Phasen von sehr langer Dauer als Ursache von Herzrhythmusschwankungen bei Cheyne-Stokes anzusehen. Ein analoges Verhalten des Vagus könnte sehr wohl bei Vorhandensein einer sekundären Reizbildungsstätte im Vorhof kürzeren, 1—2 Minuten andauernden, tachykardischen Anfällen zugrunde liegen. Handelt es sich allerdings um Paroxysmen von stunden- bis tagelanger Dauer, so sind aller Wahrscheinlickeit nach viel tiefer greifende Störungen im Gebiet der Vagustätigkeit vorhanden (nebst anderen oben erwähnten Störungen), welche zur Aufhebung derselben über längere Zeit hin führen.

Was man sich allerdings anatomisch unter einem sekundären Reizbildungszentrum vorzustellen hat, ist zurzeit wohl kaum sicher zu sagen. Schon von den verschiedensten Seiten wurde darauf hingewiesen (siehe z. B. Gerhardt, Wenckebach, Lewis usw.), dass die Reaktion entzündlich veränderter Herzmuskulatur gegenüber den Reizen von seiten der kardialen Nervenfasern im Vergleich zur Norm eine andere, und zwar sehr häufig stärkere ist. Sofern dies zutrifft, wäre es aller Wahr-



scheinlichkeit nach möglich, solche Herde auch histologisch nachzuweisen; in dieser Richtung unternommene Untersuchungen Ludwig's haben jedoch ein sozusagen vollkommen negatives Resultat ergeben. Immerhin legen aber Fälle, wie Beobachtung 5, mit sicher nachweisbaren luetischen Aorten- und wohl auch Herzveränderungen diesen Gedanken doch recht nahe.

Die vorliegenden Untersuchungen geben aber nicht nur Fingerzeige für die Auffassung der Pathogenese der aurikulären Extrasystolen und paroxysmalen Tachykardien, sondern es lassen sich aus denselben zugleich auch bestimmte Anhaltspunkte für das Vorgehen bei der Therapie dieser Zustände ableiten, die zum grossen Teil aus den angeführten Versuchen direkt hervorgehen.

Was vor allem die therapeutische Anwendung der mechanischen bzw. reflektorischen Vagusreizung anbetrifft, so darf dieselbe sehr wohl auch in Fällen von aurikulärem Typus der paroxysmalen Tachykardie versucht werden; kann es uns doch dadurch in weniger vorgeschrittenen Fällen gelingen, den betreffenden Anfall vollkommen zum Verschwinden zu bringen. Allerdings scheint dies gerade bei dieser Form im allgemeinen ziemlich selten zu sein, da entweder sehr bald nach Aufhören der Reizung die extrasystolische Tätigkeit der Vorhöfe wieder zum Vorschein kommt, oder die Beeinflussung des sekundären Vorhofszentrums vom Vagus aus überhaupt aufgehoben ist.

Auch in diesen letzteren Fällen sollte jedoch stets ein Versuch mit einer chronischen Digitaliskur gemacht werden, indem es dadurch wohl in der Mehrzahl der Fälle gelingt, in der Hauptsache wohl durch die vagotrope Wirkungskomponente derselben, eine Verlangsamung der Vorhofstätigkeit, oder doch zum mindesten der Ventrikeltätigkeit zu erzielen. In keinem unserer Fälle ist das sekundäre Vorhofszentrum dauernd der Digitaliswirkung gegenüber refraktär geblieben.

Die Untersuchungen im Falle 5 geben auch noch über einen weiteren, bei den aurikulären Tachysystolien interessierenden Punkt noch einigen Aufschluss, nämlich über die Ursachen des

3. Ventrikelsystolenausfalls bei Vorhofstachysystolie.

Von verschiedenen Seiten wird der Ventrikelsystolenausfall bei Vorhofstachysystolie bzw. -extrasystolie in einen gewissen Gegensatz gestellt zur eigentlichen a—v-Ueberleitungsstörung. Bei letzterer soll die Erschwerung der Ueberleitung die Uebertragung des Vorhofsreizes auf die Ventrikel in einem gegebenen Moment verhindern; beim Ventrikelsystolenausfall dagegen treten die Vorhofsschläge so schnell nacheinander auf, dass trotz erhaltener Ueberleitung die Ventrikel sich langsamer kontrahieren, indem der vom Vorhof herkommende Reiz dieselben noch im Refraktärstadium trifft. Im Gegensatz dazu kommt Rihl auf Grund seiner Untersuchungen zu der Ansicht, dass neben der Vorhofstachysystolie der Vagus eine wichtige Rolle beim Zustandekommen dieser Erscheinung spielt. Welche dieser Ansichten wirklich zu Recht besteht, soll an der Hand unserer Untersuchungen im folgenden noch kurz besprochen werden.



In erster Linie ist in dieser Beziehung darauf hinzuweisen, dass schon bei unseren Beispielen von aurikulärer Extrasystolie nach der Atropininjektion meistenteils keine Ventrikelsystolenausfälle mehr beobachtet werden konnten (siehe in dieser Beziehung vor allem Fall 2 und 3). Schon auf Grund dieser Beobachtung musste sich deshalb unser Hauptaugenmerk auf das Verhalten des Vagus richten.

Dies zeigt sich dann vor allem bei Betrachtung einiger, im Fall 5 gewonnener Kurven, unter denen ich z. B. auf Nr. 27 hinweisen möchte. Auf derselben tritt nach Aufhören der Vagusreizung eine hochgradige Unregelmässigkeit der Ventrikel auf, so dass das Sphygmogramm direkt an eine Arrhythmia perpetua erinnert. Analysieren wir die Kurve genauer, so zeigt sich, dass diese Arrhythmie die Folge von Ventrikelsystolenausfällen ist, die in immer länger werdenden Perioden in Erscheinung treten (Perioden, welche übrigens den wellenförmigen Ablauf der schon erwähnten Schwankungen des Vagustonus nach stärkerer Reizung desselben sehr schön demonstrieren), bis wieder die ursprüngliche totale Tachysystolie vorhanden ist. Mit anderen Worten ist also auch hier, genau wie bei den gewöhnlichen partiellen a—v-Ueberleitungsstörungen, die Vaguswirkung auf die Uebertragungsstelle der Vorhofsreize auf die Ventrikel die Ursache des Ventrikelsystolenausfalls. Denn dass die Ventrikel sehr wohl imstande sind, auf alle Vorhofsreize zu reagieren, wird deutlich bewiesen durch die vor und nachher bestehende, das ganze Herz betreffende Tachykardie. Genau in derselben Weise sind auch die Kurven zu deuten, welche die Digitaliswirkung im Falle 5 veranschaulichen, indem durch dieselbe die Ventrikeltachysystolie am wahrscheinlichsten durch die vagotrope Wirkungskomponente derselben zum Verschwinden gebracht wird, während die Vorhofstachysystolie für mehr oder weniger lange Zeit unverändert fortbesteht. Wird zu dieser Zeit durch eine Atropininjektion die Vaguswirkung herabgesetzt, so nimmt die Zahl der Ventrikelsystolenausfälle ab, wie dies durch die Kurven 23—25 sehr deutlich demonstriert wird.

Ob es sich bei diesem Ventrikelsystolenausfall rein um die Wirkung des Vagus auf das Ueberleitungsbündel handelt, oder ob dabei auch eine direkte Hemmung durch Veränderung der Ventrikelmuskulatur eine Rolle spielt, auf diese Frage soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden, da es sich hier nur darum handelt, die ursächliche Rolle des Vagus für diese Zustände nachzuweisen.

Abgesehen von den Beobachtungen im Fall 5, möge dieselbe noch an der Hand einer weiteren Beobachtung kurz gezeigt werden:

Fall 7. E. Zup., 38 Jahre alt; in die Klinik aufgenommen am 20. 2. 1914.

Anamnese: Vor 10 Jahren Brustfellentzündung; seit Dezember 1913 Husten und Atemnot. Anfang 1914 Auftreten von Oedemen an den Unterextremitäten. Alkoholabusus zugegeben.

Status praesens: Hochgradige Zyanose, deutliche Oedeme an den Unterextremitäten. Thorax zeigt eine deutliche Retraktion der linken Seite. Herz: Spitzenstoss im 5. Inkostalraum, 2 cm ausserhalb der linken Mamillarlinie. Herzdämpfung: 3 cm ausserhalb des rechten Sternalrandes, linke 3. Rippe, 2 cm ausserhalb der linken Mamillarlinie. Ueber dem ganzen Herzen ausgesprochener Galopprhythmus. Puls be-



schleunigt, 148 pro Minute, regelmässig, sehr wenig gespannt. Abdomen: Mässige Lebervergrösserung, sonst o. B. Im Urin Spuren Eiweiss.

Krankengeschichte: Unter Digitalistherapie Verschwinden der Oedeme, Langsamerwerden des Pulses. Nach Aussetzen der Digitalis fällt auf, dass zeitweise der Puls stark beschleunigt (bis 120), dann wieder sehr langsam und unregelmässig ist.

Es wäre in diesem Zusammenhange nicht uninteressant, noch etwas mehr auf die Resultate der graphischen Untersuchungen bei diesem Patienten einzugehen. Um jedoch diese Arbeit nicht allzu sehr mit Kurven zu überlasten, will ich hier nur eine einzige derselben anführen, welche den Einfluss der Vagusreizung zur Zeit mässiger Tachykardie zeigen soll (siehe Kurve 31).

Auf der linken Hälfte derselben besteht eine mittlere Ventrikeltachykardie von 102 Schlägen pro Minute. Versuchen wir den entsprechenden Teil des Phlebogramms zu analysieren, so ist es wohl am naheliegendsten, die grosse Erhebung als a-, die kleine als v-Welle zu bezeichnen. Betrachtet man jedoch den Venenpuls gerade vor Beginn des verlangsamten Herzschlages, so zeigt sich, dass die sogenannte v-Zacke genau so gross werden kann, wie die als sichere a-Welle bestimmte Erhebung. Aus dem Phlebogramm zur Zeit der durch Vagusreizung erzeugten Ventrikelbradysystolie geht ferner hervor, dass viel wahrscheinlicher alle Erhebungen im Venenpuls als a-Wellen aufzufassen sind, dass also mit aller Wahrscheinlichkeit auch hier wieder eine Vorhofstachysystolie besteht. Diese Ansicht wird noch dadurch unterstützt, dass alle Erhebungen im Venenpuls fast in genau denselben Abständen aufeinander folgen. Vagusreizung beeinflusst also auch hier wieder, genau wie in Fall 5, nur den Ventrikelrhythmus (der von 102 auf 84 zurückgeht), nicht aber die Vorhofstachysystolie (die konstant auf 204 bestehen bleibt).

Auch diese Beobachtung demonstriert also wiederum sehr schön, in Uebereinstimmung mit den Angaben von Rihl, die Bedeutung der Vagusbeeinflussung des Herzens für den Ventrikelsystolenausfall bei Vorhofstachysystolie, so dass es direkt fraglich erscheint, ob überhaupt ein Ventrikelsystolenausfall im ursprünglichen Sinne des Wortes vorkommen kann.

Literaturverzeichnis.

Beck, Med. Klinik. 1914. Nr. 41. — Deganello, U., Policlinico. Bd. 2. (Zit. nach Arch. des malad. du coeur. 1907. T. 1.) — Donzelot, E., Arch. des malad. du coeur. 1914. T. 7. — Derselbe, Ann. de méd. 1915. T. 2. F. 2. — Falconer, A. W., und G. M. Duncan, Heart. 1912. Vol. 3. p. 133. (Zit. nach Zentralbl. f. Herzkrankh. 1912. Bd. 4.) — Gerhardt, Deutscher Kongr. f. innere Med. 1914. — Hofmann, Die Elektrokardiographie. Wiesbaden 1914. — Derselbe, Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 26. S. 1476. — La Franca, Zeitschr. f. klin. Med. 1914. Bd. 81. — Ludwig, E., Ziegler's Beiträge. 1912. — Laslett, E. E., Quaterly journ. of med. 1911. — Lewis, Der Mechanismus der Herzaktion. Wien 1912. — Derselbe, Heart. 1909. Vol. 1. (Zit. nach Arch. des malad. du coeur. 1909. T. 3.) — Lewis, Th., und H. G. Schleiter, Heart. 1912. Vol. 3. (Zit. nach Zentralbl. f. Herzkrankh. 1912.)



— Mackenzie, Lehrbuch der Herzkrankheiten. 1910. — Müller, O., Kapitel über paroxysmale Tachykardie. Handb. d. Herz- u. Gefässkrankh. Bd. 3. H. 1. — Rihl, Analyse von 5 Fällen von Ueberleitungsstörungen. Diese Zeitschr. Bd. 2. — Derselbe, Hochgradige Vorhofstachysystolien mit Ueberleitungsstörungen und selektiver Vaguswirkung. Diese Zeitschr. Bd. 9. — Ritchie, Auricular flutter. Edinburg 1914. (Zit. nach Ref. von J. Heitz in Arch. des malad. du coeur. 1915. T. 8.) — Schlesinger, H., Volkmann's klin. Vorträge. 1906. Nr. 433. — Vaquez et Pozzi, Soc. méd. des hôp. 1912. (Zit. nach Arch. des malad. du coeur. 1912. T. 5.) — Wenckebach, Unregelmässige Herztätigkeit. 1914.

Benutzt wurde auch noch

Thorel, Pathologie der Kreislauforgane in Lubarsch u. Ostertag. Jahrg. 17. Abt. 2.



VII.

Aus dem pharmakol. Institut der Kgl. ungarischen Universität Kolozsvár
(Direktor: Prof. J. v. Löte).

Ueber die Wirkung der Tropeine und ihrer quaternären Ammoniumbasen.

Von

Priv.-Doz. **B. v. Issekutz.**

Seit den Untersuchungen Brown's und Fraser's[1]) wissen wir, dass die quaternären Ammoniumbasen der Alkaloide die motorischen Nervenendigungen lähmen; schon diese Autoren wiesen nach, dass die N-Methylierung des Atropins, durch welches das bis dahin tertiäre Amin zu quaternärer Ammoniumbasis wird, die ursprünglich schwache lähmende Wirkung des Atropins auf die motorischen Nervenendigungen sehr verstärkt. Die Frage jedoch, wie es sich um die Veränderung der spezifisch lähmenden Wirkung des Atropins auf die parasympathischen (autonomen) Nervenendigungen verhält, unterzogen sie keiner genaueren Untersuchung; sie verglichen nur die mydriatischen Wirkungen und konstatierten, dass die N-Methylierungen die mydriatische Wirkung des Atropins nicht vermindert. Später verglich Erbe[2]) die mydriatische Wirkung der verschiedenen Methylatroponiumsalze. Seiner Erfahrungen nach verursacht das Atropinsulfat in Gaben von 0,00000057—715 g eine eben noch wahrnehmbare Pupillendifferenz. Aehnliche Wirkung haben das

Atropinjodmethyl	in Gaben von	0,00000095 g
Atropinbrommethyl	„ „ „	0,00000286 g
Atropinmethylnitrat	„ „ „	0,00000036—71 g.

Erbe fand also zwischen dem Atropin und seinen quaternären Ammoniumbasen, ausgenommen die Brommethylverbindungen, dessen Wirkungen sich bedeutend schwächer erwiesen, keinen wesentlichen Unterschied.

Das Atropinmethylnitrat wird unter dem Namen Eumydrin schon seit einigen Jahren in der Augenheilkunde vielfach angewendet, auf Grund klinischer Erfahrungen ist seine Wirkung im allgemeinen schwächer und von kürzerer Dauer als die des Atropins [Erbe[3]), Lindenmeyer[4]), Goldberg[5])].

1) Brown und Fraser, Transact. of the royal society of Edinburgh. 1869. Vol. 25. p. 693.

2) Erbe, W., Eumydrin ein neuer Atropinersatz. Inaug.-Diss. München 1903.

3) l. c.

4) Lindenmeyer, Berliner klin. Wochenschr. 1903. Nr. 47.

5) Goldberg, Die Heilkunde. 1903. H. 3.



Obwohl das Eumydrin auch als Ersatz anderer Atropinwirkungen weitgehend angewendet wird, z. B. zur Verringerung der Drüsensekretionen, zur Behebung der asthmatischen Anfälle, des Pylorusspasmus, des Schwitzens, so stehen uns genaue quantitative Untersuchungen bezüglich dieser Wirkungen nicht zur Verfügung. Bloss Erbe erwähnt ein Experiment, in welchem das Eumydrin die Endigungen des Herzvagus gelähmt hat. Die gründliche Untersuchung dieser Wirkungen hielt ich schon deshalb der Mühe wert, weil ich nicht nur Gelegenheit hatte, das Atropin und Atropinmethylnitrat zu vergleichen, sondern ich konnte meine Experimente auf das Homatropin und sein Methylnitrat ausbreiten, welches Arzneimittel letzthin die Chinoinfabrik in Budapest unter dem Namen Novatropin im Verkehr brachte.

I. Ueber die Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen und auf das Zentralnervensystem.

Das Atropin verursacht beim Frosch in Gaben von 0,3 mg pro Gramm zuerst eine Parese, dann gesteigerte Reflexerregbarkeit und später sogar typische strychninartige Tetanusanfälle. Zum Beispiel:

Frosch (33 g) erhielt am 5. 2. 1916 vormittags 8 Uhr 56 Min. eine Einspritzung von 10 mg = 0,3 mg pro Gramm Atropinsulfat in den Bauchlymphsack. Vormittags 10 Uhr: Der Frosch bleibt in Rückenlage; reagiert auf Kneifen nur schwach und kehrt sich nicht um. Nachmittags: Status idem.

6. 2. vormittags 9 Uhr: Auf Berührung typischer Tetanusanfall, nachher liegt das Tier lange Zeit gelähmt. Im Laufe des Tages und auch noch am Vormittag des folgenden Tages treten oft Tetanusanfälle auf.

7. 2. nachmittags: Normal.

Kleinere Gaben (0,2 mg pro Gramm) verursachen schon keine Tetanusanfälle, sondern nur erhöhte Reflexerregbarkeit. Durch 0,5 mg Atropin tritt fast vollkommene Lähmung der motorischen Nervenendigungen auf, so dass wir die zentral reizende Wirkung des Atropins nur in dem Falle demonstrieren, wenn wir eine Extremität des Tieres aus dem Blutkreislauf ausschliessen.

Frosch (36 g). 24. 1.: Ich unterbinde die Arteria iliaca dextra und presse den rechten Oberschenkel mit einem Faden, möglichst hoch, so sehr zusammen, dass der Kreislauf der Lymphgefässe und Venen zur Stockung kommt, jedoch die Nervenleitung dadurch nicht geschädigt werden soll. 9 Uhr 55 Min. vormittags: Atropin. sulf. 18 mg = 0,5 mg pro Gramm. 10 Uhr 35 Min.: Das Tier ist mit Ausnahme des unterbundenen rechten Beines, das es regelmässig bewegt, ganz gelähmt. Wenn ich nun dieses Bein in 0,3 proz. Schwefelsäure tauche, zieht er es sofort heraus. Hingegen empfindet der Frosch mit den anderen Teilen seines Körpers die Säure nicht, also sind auch die sensiblen Nervenendigungen gelähmt. 11 Uhr: Die Berührung verursacht am rechten Bein Tetanusanfall. Im übrigen ist der ganze Körper gelähmt und empfindungslos. Auf die Reizung des linken Nervus ischiadicus zeigt sich kaum eine geringe Bewegung in der Muskulatur des linken Oberschenkels, hingegen tritt am rechten wieder ein Tetanusanfall auf. 12 Uhr: Durch die geringste Reizung entsteht am rechten Bein Tetanusanfall. 3 Uhr nachmittags: Das rechte Bein ist auch gelähmt, obwohl sein Ischiadikus noch reizbar ist. Die Herztätigkeit ist schwach. Das Tier verendet.

Das Homatropin wirkt ganz ähnlich wie Atropin, nur ist es etwas schwächer, denn nur eine Gabe von 0,5 mg pro Gramm verursacht Tetanus.

Die Wirkung des Atropinmethylnitrats (Eumydrin) auf die motorischen Nervenendigungen ist eine viel stärkere, eine Gabe von 0,05 mg pro Gramm genügt um die vollständige Lähmung des Frosches zu verursachen. Seine Wirkung vergeht aber sehr rasch, z. B. der 9 Uhr vormittags vergiftete Frosch war 10 Uhr 30 Minuten ganz gelähmt und nachmittags 3 Uhr schon wieder normal. Jedoch ist seine Wirkung auf das Zentralnervensystem eine viele schwächere als die des Atropins. Die grösste Gabe, die ich bei meinen Versuchen erprobte, war 5 mg pro Gramm. 2 Stunden nach der Verabreichung dieser Dose bewegte der Frosch seine aus dem Blutkreislauf ausgeschlossene Extremität noch Stunden lang ganz gut, doch beobachtete ich keine gesteigerte Reflexe. Das Eumydrin lähmt die sensiblen Nervenendigungen nicht. Dies entspricht den Erfahrungen Ehrlich's, dem nach die N-Methylierung die anästhetische Wirkung des Kokains aufhebt. Nachdem das Kokain einen Ekgoninring = β karbonsaures Tropin enthält, ist es also eine den Tropeinen verwandte Verbindung. Die lähmende Wirkung des Homatropinmethylnitrats ist wesentlich schwächer, eine vollständige Lähmung des Frosches verursacht erst eine Gabe von 0,075 mg, aber auch diese vergeht rasch. Das 13 fache der normalen Gabe wirkt auch nicht tödlich, so dauert die Lähmung eines durch 10 mg pro Gramm Methylhomatropin vergifteten Frosches 94 Stunden dann erholt sich das Tier allmählich ganz. Die Wirkung der quaternären Ammoniumbasen der Tropeine verschwindet rascher als die des Curarins. Nach den Untersuchungen Tillie's[1]) und Jakabházy[2]) verursacht die kleinste Gabe dieses Mittels eine 2—3 tägige und die 14 fache Gabe eine 14—20 tägige Lähmungsdauer. An der aus dem Blutkreislauf ausgeschlossenen Extremität verursacht nur eine Gabe von 15 mg pro Gramm des Homatropinmethylnitrats eine gesteigerte Reflexerregbarkeit, jedoch bewirkt selbst diese grosse Gabe keinen typischen Tetanusanfall. Eine Homatropingabe von 0,5 mg und eine Atropingabe von 0,3 verursacht Tetanus, folglich ist die Wirkung des Homatropinmethylnitrats auf das Zentralnervensystem 30 mal geringer, als die des Homatropins und 50 mal geringer, wie die des Atropins. Die zentrale Wirkung des Homatropins wird durch die N-Methylierung jedoch nicht vollständig aufgehoben. Auch das Homatropinmethylnitrat verursacht Krämpfe, wenn es in gehöriger Konzentration in das Rückenmark gelangt:

Frosch (50 g). 10. 3.: Ich unterbinde die Aorta abdominalis und die rechtsseitige Aorta unmittelbar über dem Herzen, führe in die linksseitige Aorta eine Kanüle, durch welche ich eine 10 proz. Homatropinmethylnitratlösung in Gabe von 0,8 ccm injiziere. Infolge der Unterbindungen konnte das Gift nur in das Rückenmark gelangen. Sogleich nach der Einspritzung beobachtete ich am Frosche sehr grosse Erregung, und einige Sekunden später einen typischen allgemeinen Tetanusanfall. Nachher bewirkte die geringste Reizung, z. B. das Anklopfen an den Tisch, Tetanusanfall. Nach dem Verlauf einer Stunde war der Frosch vollständig gelähmt.

Eine schwächere Lösung verursachte schon keinen Tetanusanfall. Tillie[3]) wies die krampfverursachende Wirkung des Curarins auf diese Weise nach.

---

1) J. Tillie, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 27. S. 1.

2) S. Jakabházy, Ebenda. Bd. 42. S. 10.

3) J. Tillie, Ebenda. 1890. Bd. 27. S. 1.



Erbe[1]) vergleicht die zentrale Wirkung des Atropins und Atropinmethylnitrats an Hunden und fand, dass das Atropinmethylnitrat eine geringere Depression verursacht als das Atropin. Bei den Laufradversuchen vermindert schon 0,003 g Atropin die Arbeitsfähigkeit des Hundes wesentlich. hingegen ist Eumydrin selbst bei 5 facher Erhöhung dieser Dose (0,015) wirkungslos.

Bei Versuchen an Katzen ist es auch direkt nachweisbar, dass die N-Methylierung die zentrale Wirkung schwächt, nämlich bei Katzen steigern die Tropeine schon in relativ geringen Gaben (0,03 mg pro Kilogramm) erheblich ihre Reflexerregbarkeit, und bei etwas grösseren Gaben (0,05—0,07 g pro Kilogramm) verursachten sie typische Tetanusanfälle. Die N-methylierten Tropeine haben in diesen Dosen keine Wirkung, nur grössere Gaben (0,08 g Atropinmethylnitrat pro Kilogramm, 0,1 g Homatropinmethylnitrat pro Kilogramm) verursachen den Tod. Krämpfe zeigen sich nicht, höchstens sind schwache Zuckungen wahrnehmbar beim Auftreten der Erstickung, die Todesursache ist die Lähmung der motorischen Nervenendigungen, namentlich des Nervus phrenicus und infolge dessen Erstickung. Wenden wir künstliche Atmung an, können wir die Katze noch lange am Leben erhalten. Zum Beispiel:

12. 3. Katze (2300 g). 8 Uhr 50 Min. vormittags: Atropinsulf. 0,161 g = 0,07 g pro Kilogramm subkutan. 9 Uhr 20 Min.: Erbrechen. 9 Uhr 55 Min.: Gesteigerte Reflexe. 10 Uhr 28 Min.: Typischer Tetanusanfall, gleich der Strychninvergiftung. Dauer 30 Sek. Während dieses Anfalls stockt die Atmung. Nach dem Anfall beschleunigte Atmung. 11 Uhr 04 Min., 11 Uhr 20 Min., 11 Uhr 52 Min., 11 Uhr 59 Min., 12 Uhr 30 Min., 12 Uhr 31 Min., 12 Uhr 36 Min., 12 Uhr 40 Min: Typische Tetanusanfälle von $^1/_2$—$^3/_4$ Minuten Dauer. 12 Uhr 50 Min.: Sehr anhaltender Tetanusanfall; nachher atmet das Tier nicht, es ist erstickt. Die Herztätigkeit ist noch genügend, die Reizbarkeit des Nervus ischiadicus und phrenicus ist ganz normal.

4. 3. Katze (2300 g). In Aethernarkose 8 Uhr 50 Min. vormittags Tracheotomie. Der Nervus ischiadicus ist frei präpariert und dann stelle ich die Narkose ein. 9 Uhr 23 Min. Bei der Reizung des Ischiadikus bei einem R.-A. von 33 ccm entsteht starke Kontraktion in den entsprechenden Muskeln. 9 Uhr 24 Min.: Homatropinmethylnitrat 0,1 g pro Kilogramm = 0,23 mg. 9 Uhr 45 Min.: Die Atmung ist sehr schwach, zuweilen lange Pausen. 9 Uhr 52 Min.: Die Atmung hat gänzlich aufgehört. Künstliche Atmung. Die Herztätigkeit ist gut. Die Reizung des Ischiadikus bei 10 ccm R.-A. bewirkt keine Reaktion, bei 5 ccm R.-A. sind schwache Zuckungen an den Zehen wahrnehmbar. Ich präpariere den Nervus phrenicus in der Brusthöhle. Die Reizung des Phrenikus verursacht selbst bei 5 cm R.-A. keine Kontraktion im Zwerchfell, welches auf direkte Reizung ganz gut reagiert.

Diese Versuche beweisen allgemein, dass die quaternären Ammoniumbasen der Tropeine auf das Zentralnervensystem eine bedeutend schwächere Wirkung (50 mal schwächer als das Atropin) ausüben, als ihre Stammverbindungen. Seine therapeutische Bedeutung ist handgreiflich, weil ja die zentrale Wirkung des Atropins, ausgenommen die Morphinvergiftung, in der Therapie nicht gebraucht wird. Diese Wirkung ist nachteilig, da

1) l. c.

sie durch die bis zum Delirium gesteigerte Erregung, die es besonders bei Kindern und zur Idiosynkrasie neigenden Individuen auslöst, die therapeutische Verwendung vermindert. Bei Erwachsenen verursacht 0,01 g Atropin Delirium, bei Kindern kann schon eine bedeutend kleinere Gabe (0,001—0,002 g) schwere toxische Symptome hervorrufen. Aehnliche Symptome verursacht das Novatropin und das Eumydrin wahrscheinlich nur bei 50fach erhöhten Gaben.

Die die motorischen Nervenendigungen lähmende Wirkung des Novatropins und Eumydrins kommt beim Menschen kaum zur Geltung, wovon wir uns bei den Vergleichen mit dem Curarin überzeugen können.

Curarin:	Lähmung verursachende	Gabe	zu	1 kg	Frosch	0,28	mg
Eumydrin:	„	„	„	1 „	„	50,0	„
Novatropin:	„	„	„	1 „	„	75,0	„

Also ist die Lähmungsstärke des Curarins auf die motorischen Nervenendigungen 178 fach stärker wie die des Eumydrins und 267 fach stärker wie die des Novatropins. Nachdem beim Menschen vollkommene Lähmung nur eine Curaringabe von 20 mg verursacht, 12 mg wirkt nicht tödlich, können wir auf die Schlussfolgerung kommen, dass tödliche Lähmung beim Erwachsenen etwa 3,5 g Eumydrin beziehungsweise 5,3 mg Novatropin bewirkt. Diesen gegenüber ist die tödlich wirkende Gabe des Atropins 0,1—0,12 mg.

II. Ueber die Wirkungen auf die parasympathischen Nervenendigungen.

a) Herzvagus.

Den quantitativen Vergleich der Tropeine auf die parasympathischen Nervenendigungen begann ich am Herzvagus des Frosches. In der Literatur finden wir nur wenige Angaben über die kleinsten vaguslähmenden Gaben des Atropins. Harnack[1]) konstatierte, dass eine Gabe von $^1/_{200}$—$^1/_{400}$ mg Atropinsulfat die Muskarinwirkung aufhob; gemäss den Aeusserungen Harnack's und Hafemann's[2]) lähmte schon das Atropin in einer Konzentration von $^1/_{50}$ mg auf 50 ccm die Vagusendigungen der isolierten, in dem Williams'schen Apparate arbeitenden Froschherzen; kleinere Gaben haben sie nicht erprobt.

Ich stellte meine Versuche an Wasserfröschen (R. esculenta) an: Ich stach in die Medula oblongata der mit Curarin gelähmten Frösche zwei kleine Elektroden, durch welche ich den N. vagus reizte. Die Herztätigkeit beobachtete ich durch ein kleines Fenster der Brust. Zu diesen Versuchen verwendete ich natürlich nur solche Frösche, deren Herz auf die Reizung des Vagus gut reagiert. Die Pulsfrequenz zählte und notierte ich fortlaufend $^1/_4$ minutenweise. Auf der Versuchstabelle zeigen die fettgedruckten Ziffern die Pulsfrequenz an während der Vagusreizung, welche stets eine $^1/_4$ Minute dauert.

---

1) **Harnack**, Arch. f. exp. Path. Bd. 2. S. 330.

2) **Harnack** und **Hafemann**, Arch. f. exp. Path. Bd. 17. S. 167.



1. Frosch. Gewicht 55 g.

1. 2. vorm. 8 Uhr — Min. Curarin 0,012 mg.
9 „ — „ Ich steche in die Medulla oblongata Elektroden.
9 „ 25 „ 12, 12, **4**, 2, 6, 8, 10 V.-R. bei 10 cm R.-A. positiv.
9 „ 35 „ 10, 11, **2**, 4, 8, 10, 10 V.-R. bei 10 cm R.-A. positiv.
9 „ 42 „ Homatropinmethylnitrat 0,0027 mg = **0,00005 mg pro Gramm.**
9 „ 49 „ 12, 11, **8**, 10, 11, 12 V.-R. bei 10 cm R.-A. schwach positiv.
10 „ 03 „ 12, 12, **11**, 10, 11, 11 V.-R. bei 5 cm R.-A. negativ.

2. Frosch. Gewicht 45 g.

4. 2. vorm. 12 Uhr — Min. Curarin 0,015 mg.
nachm. 3 „ 30 „ Ich steche in die Medulla oblongata Elektroden.
3 „ 38 „ 14, 14, **2**, 6, 14 V.-R. bei 10 cm R.-A. positiv.
3 „ 46 „ Homatropinmethylnitrat 0,0005 mg = 0,000011 mg pro Gramm.
3 „ 57 „ 13, **2**, 5, 11, 12 V.-R. bei 10 cm R.-A. positiv.
5 „ 05 „ 12, **3**, 4, 11, 12 V.-R. bei 10 cm R.-A. positiv.
4 „ 10 „ Homatropinmethylnitrat 0,001 mg = 0,000022 mg pro Gramm.
4 „ 25 „ 12, **2**, 5, 11, 12 V.-R. bei 10 cm R.-A. positiv.
4 „ 27 „ Homatropinmethylnitrat 0,0025 mg = 0,000055 mg pro Gramm.
4 „ 35 „ 12, **12**, 11, 12 V.-R. bei 10 cm R.-A. negativ.
Zusammen: 0,004 mg = **0,000088 mg pro Gramm.**

3. Frosch. Gewicht 32 g.

8. 2. vorm. 12 Uhr — Min. Curarin 0,015 mg.
nachm. 3 „ 30 „ 10, 10, **4**, 7, 10, 10 V.-R. positiv.
3 „ 35 „ Homatropinmethylnitrat 0,0025 mg = **0,000078 mg pro Gramm.**
3 „ 41 „ 11, **7**, 8, 10, 10 V.-R. schwach positiv.
4 „ 02 „ 10, **9**, 10, 10 V.-R. negativ.

4. Frosch. Gewicht 50 g.

11. 2. vorm. 7 Uhr 45 Min. Curarin 0,015 mg.
9 „ 55 „ 12, 12, **4**, 9, 12 V.-R. positiv.
9 „ 58 „ Homatropinmethylnitrat 0,002 mg = 0,00004 mg pro Gramm.
10 „ 18 „ 11, **8**, 10, 11, 11 V.-R. positiv.
10 „ 19 „ Homatropinmethylnitrat 0,002 mg = 0,00004 mg pro Gramm.
10 „ 35 „ 12, 12, **9**, 10, 11, 12 V.-R. positiv.
10 „ 36 „ Homatropinmethylnitrat 0,003 mg = 0,00006 mg pro Gramm.
10 „ 46 „ 11, 12, 11, 12, **11**, 11, 12 V.-R. negativ.
Zusammen: 0,007 mg = **0,000014 mg pro Gramm.**
nachm. 3 Uhr 19 Min. 14, 14, **5**, 6, 13, 14 V.-R. positiv.
3 „ 23 „ Homatropinmethylnitrat 0,004 mg = **0,00008 mg pro Gramm.**
3 „ 37 „ 12, 11, 12, **11**, 10, 11, 12, 11 V.-R. negativ.
4 „ 30 „ 12, **7**, 7, 11, 11 V.-R. positiv.

5. Frosch. Gewicht 50 g.

6. 2. vorm. 8 Uhr 30 Min. Curarin 0,015 mg.
9 „ 30 „ 9, 10, **5**, 2, 6, 8, 10 V.-R. bei 10 cm R.-A. positiv.
9 „ 33 „ Homatropin 0,0025 mg = 0,00005 mg pro Gramm.
9 „ 44 „ 9, **5**, 2, 5, 8, 9, 10 V.-R. positiv.
9 „ 55 „ 9, **6**, 3, 6, 9, 9 V.-R. positiv.
9 „ 56 „ Homatropin 0,0025 mg = 0,00005 mg pro Gramm.
10 „ 16 „ 9, 10, **5**, 2, 8, 10 V.-R. positiv.
10 „ 19 „ Homatropin 0,0025 mg = 0,00005 mg pro Gramm.
10 „ 40 „ 9, **7**, 5, 8, 9 V.-R. positiv.
10 „ 42 „ Homatropin 0,0025 mg = 0,00005 mg pro Gramm.
11 „ 05 „ 9, **7**, 2, 5, 8, 9 V.-R. positiv.
11 „ 06 „ Homatropin 0,005 mg = 0,0001 mg pro Gramm.
11 „ 30 „ 9, **7**, 4, 9, 9 V.-R. positiv.
11 „ 31 „ Homatropin 0,01 mg = 0,0002 mg pro Gramm.
11 „ 59 „ 9, **8**, 5, 8, 9 V.-R. positiv.
12 „ — „ Homatropin 0,015 mg = 0,00035 mg pro Gramm.
12 „ 15 „ 10, **10**, 9, 10 V.-R. positiv.
Zusammen: 0,040 mg = **0,0008 mg pro Gramm.**

6. Frosch. Gewicht 45 g.

7. 2. vorm. 8 Uhr — Min. Curarin 0,015 mg.
10 „ 15 „ 11, 11, **8**, 5, 8, 12 V.-R. bei 2 cm R.-A. positiv.
10 „ 19 „ Homatropin 0,0025 mg = 0,000055 mg pro Gramm.
10 „ 37 „ 11, **9**, 6, 9, 11 V.-R. positiv.
10 „ 38 „ Homatropin 0,0075 mg = 0,00017 mg pro Gramm.
11 „ 30 „ 11, **9**, 5, 8, 10, 11 V.-R. positiv.
11 „ 31 „ Homatropin 0,0125 mg = 0,00028 mg pro Gramm.
11 „ 52 „ 10, 9, **9**, 7, 9. 9 V.-R. schwach positiv.
11 „ 53 „ Homatropin 0,0075 mg = 0,00017 mg pro Gramm.
12 „ 15 „ 10, 10, **9**, 8, 9, 10 V.-R. schwach positiv.
Zusammen: 0,03 mg = **0,00066 mg pro Gramm.**

nachm. 3 Uhr 10 Min. 10, **10**, 7, 6, 10 V.-R. positiv.
3 „ 15 „ Homatropin 0,0125 mg = 0,00028 mg pro Gramm.
3 „ 35 „ 11, 11, **9**, 6, 9, 11 V.-R. positiv.
3 „ 39 „ Homatropin 0,0125 mg = 0,00028 mg pro Gramm.
3 „ 55 „ 11, **10**, 7, 10, 11 V.-R. positiv.
3 „ 56 „ Homatropin 0,0125 mg = 0,00028 mg pro Gramm.
4 „ 15 „ 11, **11**, 8, 9, 12 V.-R. positiv.
Zusammen: 0,0375 mg = 0,00083 mg pro Gramm.

4 Uhr 16 Min. tropfe ich 3 Tropfen 0,05 proz. Homatropinlösung aufs Herz.
4 „ 25 „ 12, **12**, 12, 12 V.-R. negativ.
4 „ 30 „ 13, **13**, 13, 13 V.-R. negativ.

7. Frosch. Gewicht 63 g.

8. 2. vorm. 8 Uhr — Min. Curarin 0,015 mg.
9 „ 30 „ 11, 11, **2**, 1, 1, 9, 10 V.-R. bei 10 cm R.-A. positiv.
9 „ 40 „ Homatropin 0,0025 mg = 0,00004 mg pro Gramm.
9 „ 57 „ 10, 11, **2**, 1, 3, 8, 9, 10 V.-R. positiv.
9 „ 59 „ Homatropin 0,0050 mg = 0,00008 mg pro Gramm.
10 „ 15 „ 10, 11, **2**, 2, 3, 7, 9, 10 V.-R. positiv.
10 „ 16 „ Homatropin 0,010 mg = 0,00016 mg pro Gramm.



10 Uhr 34 Min. 10, **6**, 3, 5, 9, 11 V.-R. positiv.
10 „ 35 „ Homatropin 0,015 mg = 0,00024 mg pro Gramm.
10 „ 51 „ 9, 9, **6½**, 7, 9, 9 V.-R. positiv.
10 „ 54 „ 9, **9**, 8, 8, 9, 9 V.-R. negativ.
11 „ 15 „ 9, 9, **9**, 8, 9, 9, 9, 8 V.-R. negativ.
Zusammen: 0,0325 mg = **0,00052 mg pro Gramm.**

8. Frosch. Gewicht 57 g.
16. 2. vorm. 8 Uhr — Min. Curarin 0.030 mg.
9 „ 35 „ 11, 11, **10**, 8, 8, 11, 11 V.-R. bei 3 cm R.-A. positiv.
9 „ 38 „ Homatropin 0,05 mg = **0,00087 mg pro Gramm.**
9 „ 50 „ 12, **11**, 10, 11, 11, **12**, 11, 11 V.-R. negativ.

9. Frosch. Gewicht 35 g.
18. 2. vorm. 8 Uhr — Min. Curarin 0,015 mg.
9 „ 32 „ 7, **6**, 4, 7, 10, **4**, 5, 9 V.-R. bei 10 cm R.-A. positiv.
9 „ 33 „ Homatropin 0,025 mg = **0,00071 mg pro Gramm.**
9 „ 53 „ 7, 7, **5**, 3, 7, 9, **10**, 4, 5, 8 V.-R. positiv.
10 „ 15 „ 7, **6**, 5, 8, 9, 9, 4, 7, 10, 9 V.-R. positiv.
10 „ 23 „ 8, 8, **7**, 8, 8, 10, **9**, 9, 8, 10 V.-R. negativ.
12 „ — „ 8, **8**, 6, 6, 9 V.-R. schwach positiv.
nachm. 4 „ — „ 7, 7, **5**, 6, 2, 8, 8, **6**, 3, 5, 8 V.-R. positiv.
4 „ 03 „ Homatropinmethylnitrat 0,004 mg = **0,00011 mg pro Gramm.**
4 „ 15 „ 8, 8, 8, 8, **8**, 9, 8 V.-R. negativ.

10. Frosch. Gewicht 20 g.
9. 2. vorm. 8 Uhr — Min. Curarin 0,01 mg.
10 „ 51 „ 11, 11, **10**, 4, 7, 11 V.-R. bei 10 cm R.-A. positiv.
10 „ 53 „ Atropinsulf. 0,0002 mg = 0,00001 mg pro Gramm.
11 „ 05 „ 10, 11, **9**, 6, 9, 10 V.-R. positiv.
11 „ 15 „ 10, **8**, 6, 9, 10 V.-R. positiv.
11 „ 16 „ Atropin 0,0003 mg = 0,000015 mg pro Gramm.
11 „ 28 „ 9, **8**, 6, 10, 9 V.-R. positiv.
11 „ 41 „ 10, **9**, 7, 9, 9 V.-R. schwach positiv.
11 „ 43 „ Atropin 0,0003 mg = 0,000015 mg pro Gramm.
11 „ 54 „ 9, 9, 8, 10, 9, **9**, 8, 9 V.-R. negativ.
12 „ — „ 8, 9, 8, 9, **9**, 8, 9 V.-R. negativ.
Zusammen: 0,0008 mg = **0,00004 mg pro Gramm.**

11. Frosch. Gewicht 55 g.
10. 2. vorm. 7 Uhr 45 Min. Curarin 0,015 mg.
9 „ 33 „ 11, 11, **6**, 7, 10, 11 V.-R. bei 10 cm R.-A. positiv.
9 „ 34 „ Atropinsulf. 0,008 mg = **0,00016 mg pro Gramm.**
9 „ 45 „ 11, 10, 11, **10**, 10, 11 V.-R. negativ.

12. Frosch. Gewicht 50 g.
10. 2. vorm. 7 Uhr 45 Min. Curarin 0,015 mg.
10 „ 05 „ 12, 12, **6**, 8, 12, 12 V.-R. bei 10 cm R.-A. positiv.
10 „ 07 „ Atropinsulf. 0,004 mg = 0,00008 mg pro Gramm.
10 „ 15 „ 11, **6**, 9, 11 V.-R. positiv.
10 „ 22 „ 11, **10**, 11, 11, 11 V.-R. negativ.
11 „ 05 „ 10, **8**, 9, 10 V.-R. schwach positiv.
12 „ 30 „ 11, **6**, 6, 7, 8, 11 V.-R. positiv.

nachm. 3 Uhr 45 Min. 10, 11, **5**, 3, 3, 10, 11 V.-R. positiv.
3 „ 46 „ Atropinsulf. 0,002 = 0,00004 mg pro Gramm.
4 „ 02 „ 11, 11, **7**, 6, 9, 10, 11 V.-R. positiv.
4 „ 03 „ Atropin sulf. 0,003 mg = 0,00006 mg pro Gramm.
4 „ 17 „ 10, 11, 11, 10, **9**, 10, 10, 11 V.-R. minimal positiv.
4 „ 21 „ Atropinsulf. 0,002 mg = 0,00004 mg pro Gramm.
4 „ 46 „ 11, 11, 10, 11, 10, **11**, 10, 11 V.-R. negativ.
Zusammen: 0,007 mg = **0,00014 mg pro Gramm.**

11. 2. vorm. 9 Uhr 30 Min. 11, **2**, 2, 3, 11 V.-R. positiv.
9 „ 36 „ Atropinsulf. 0,002 mg = 0,00004 mg pro Gramm.
9 „ 58 „ 10, **3**, 2, 10 V.-R. positiv.
9 „ 54 „ Atropinsulf. 0,003 mg = 0,00006 mg pro Gramm.
10 „ 10 „ 10, 11, **8**, 7, 10, 11 V.-R. schwach positiv.
10 „ 13 „ Atropin sulf. 0,003 mg = 0,00006 mg pro Gramm.
10 „ 25 „ 11, 12, 11, 11, **11**, 10, 12, 11 V.-R. negativ.
Zusammen: 0,008 mg = **0,00016 mg pro Gramm.**

10 Uhr 30 Min. 11, **8**, 4, 7, 10, 11 V.-R. positiv.
nachm. 3 „ 17 „ 12, 12, **1**, 1, 7, 11 V.-R. positiv.
3 „ 21 „ Atropinsulf. **0,004 mg = 0,00008 mg pro Gramm.**
3 „ 35 „ 12, **12**, 12, 12, 13 V.-R. negativ.
4 „ 20 „ 12, **6**, 5, 7, 10, 12 V.-R. positiv.

13. Frosch. Gewicht 28 g.

14. 2. vorm. 8 Uhr — Min. Curarin 0,10 mg.
10 „ 24 „ 12, **3**, 4, 4, 10 V.-R. bei 10 cm R.-A. positiv.
10 „ 44 „ Atropinmethylnitrat **0,001 mg = 0,000035 mg pro Gramm.**
11 „ 05 „ 11, 11, **10**, 11, 11 V.-R. negativ.
12 „ — „ 10, 10, **10**, 11, 10 V.-R. negativ.

14. Frosch. Gewicht 55 g.

15. 2. vorm. 8 Uhr — Min. Curarin 0,018 mg.
9 „ 41 „ 8, **8**, 3, 4, 9 V.-R. bei 10 cm R.-A. positiv.
9 „ 42 „ Atropinmethylnitrat **0,001 mg = 0,000019 mg pro Gramm.**
10 „ 02 „ 9, **9**, 10, 9, 9 V.-R. negativ.
11 „ 05 „ 10, **10**, 10, 9 V.-R. negativ.
12 „ 30 „ 10, **10**, 9, 10 V.-R. negativ.
nachm. 4 „ — „ 10, **9**, 8, 9, 10 V.-R. schwach positiv.

16. 2. vorm. 8 „ — „ 7, 7, **6**, 3, 3, 5, 7 V.-R. positiv.
8 „ 09 „ Atropinsulf. 0,002 mg = 0,000038 mg pro Gramm.
8 „ 20 „ 8, **7**, 4, 5, 8 V.-R. positiv.
8 „ 30 „ 8, **7**, 6, 8, 9, 8, 7, 8 V.-R. schwach positiv.
9 „ 50 „ 9, **8**, 5, 5, 9 V.-R. positiv.
11 „ 45 „ 9, **7**, 3, 5, 9 V.-R. positiv.
11 „ 53 „ Atropinsulf. 0,001 mg = 0,000019 mg pro Gramm.
nachm. 12 „ 10 „ 10, **8**, 5, 6, 9, 9 V.-R. positiv.
12 „ 30 „ 8, **8**, 3, 6, 9 V.-R. positiv.
4 „ — „ 8, **6**, 5, 6, 8 V.-R. positiv.
4 „ 01 „ Atropinmethylnitrat **0,0005 mg = 0,000009 mg pro Gramm.**
4 „ 20 „ 9, **9**, 9, 10, 9 V.-R. negativ.



15. Frosch. Gewicht 35 g.

15. 2. vorm.	8 Uhr	— Min.	Curarin 0,015 mg.
	10 „	32 „	13, **10**, 6, 7, 12 V.-R. bei 10 cm R.-A. positiv.
	10 „	38 „	Atropinsulf. 0,002 mg = **0,00006 mg pro Gramm.**
	10 „	55 „	13, **10**, 7, 10, 13 V.-R. positiv.
	11 „	10 „	11, **11**, 10, 11 V.-R. negativ.
	11 „	47 „	11, **11**, 10, 11, 11 V.-R. negativ.
nachm.	4 „	— „	8, **6**, 4, 3, 7, 9 V.-R. positiv.
	4 „	10 „	Homatropinmethylnitrat 0,0025 mg = **0,00007 mg pro Gramm.**
	4 „	20 „	8, **8**, 8, 8, 9, 8 V.-R. negativ.
	5 „	50 „	9, **8**, 5, 6, 9 V.-R. positiv.
16. 2. vorm.	10 „	— „	9, **6**, 3, 4, 6, 11 V.-R. positiv.
	10 „	05 „	Atropinmethylnitrat 0,00025 mg = **0,000007 mg pro Gramm.**
	10 „	25 „	10, **10**, 11, 11 V.-R. negativ.
	10 „	40 „	10, **11**, 10, 10 V.-R. negativ.

Während meiner Versuche habe ich die Erfahrung gemacht, dass die vaguslähmende Wirkung der Tropeine verhältnismässig rasch vorübergeht. Zum Beispiel im Versuche Nr. 12 liess die durch 0,00008 mg pro Gramm Atropin verursachte Vaguslähmung, die ich 10 Uhr 22 Min. konstatierte, schon nach einer $^1/_2$ Stunde nach und verschwand im Laufe einer Stunde gänzlich. Die Folge dieser vorübergehenden Wirkung ist die, dass in den Versuchen, in welchen ich zuerst eine unwirksame Gabe Tropein anwandte und diese Gabe dann in 20—30 Min. allmählich erhöhte, benötigte ich zur totalen Lähmung der Vagi immer eine bedeutend grössere Gabe als in denjenigen Versuchen, in denen es mir gleich aufs erste gelang, eine Dosis zu treffen, welche totale Lähmung verursachte. Zum Beispiel im Versuche Nr. 1 lähmt das Homatropinmethylnitrat in Gaben von 0,00005 mg pro Gramm, auf einmal gegeben, die Vagi vollständig, jedoch im Versuche Nr. 2 habe ich diese Wirkung nur mit 0,000088 mg pro Gramm erreicht, weil ich die Dosis in drei Teile geteilt innerhalb einer Stunde anwandte. Deshalb zeigen jene Mittelwerte, die ich in der Tabelle ausrechnete, der Wirklichkeit gemäss etwas höhere Werte.

Jedoch ist es der vorübergehenden Wirkung der Tropeine zu verdanken, dass man an einem und demselben Tiere die Lähmung der Vagi öfters wiederholen kann. Die Wirkungsdauer des Curarins ist 2—3 Tage, können wir das Tier vor dem Austrocknen behüten, steht uns genügende Zeit zur Verfügung um die Vergiftungen zu wiederholen. Zwischen den zwei Vergiftungen hielt ich eine Pause von wenigstens 5 Stunden. Diese Zeit schien ganz zu genügen zur vollständigen Ausscheidung der Tropeine, denn ich machte kein einzigesmal die Wahrnehmung, dass die Empfindlichkeit der Vagi während der Versuche sich gesteigert hätte, z. B.: Im Versuche Nr. 12 lähmte ich die Vagi viermal mit Atropin. Ich benötigte zuerst in einer Gabe angewendet 0,00008 mg, zum zweitenmale in drei Gaben 0,00014 mg, zum drittenmale in drei Gaben 0,00016 mg, zum viertenmale in einer Gabe 0,00008 mg.

Auf diese Weise ist es uns möglich an einem und demselben Tier 2—3 Tropeinwirkungen zu vergleichen. Auf diese Art verglich ich im

Versuch Nr. 14 das Atropin mit dem Atropinmethylnitrat, in Nr. 9 das Homatropin mit dem Homatropinmethylnitrat, in Nr. 15 das Atropin, Homatropinmethylnitrat und das Atropinmethylnitrat.

In Betracht genommen, dass durch diese Methode 0,00008 mg pro Gramm, also an einem Frosch, der an Gewicht 25 g hat, $^{2}/_{1000}$ mg Atropin genau ausweisbar ist, und dass an einem und demselben Tier mehrere Giftlösungen verglichen werden können, scheint diese Methode geeignet zur quantitativen Bestimmung und biologischem Nachweis der kleineren Atropinmengen.

Das Resultat meiner Versuche zeigt nachstehende Tabelle; aus dieser ist ersichtlich, dass die Wirkung des Homatropinmethylnitrats fast 8 mal so stark wie die des Homatropins und gleichstark mit der des Atropins, hingegen Atropinmethylnitrat 8 mal stärker als seine Muttersubstanz.

Das N-Methylieren erhöht also die Herzvagus lähmende Wirkung der Tropeine sehr.

Homatropin mg pro Gramm	Homatropin-methylnitrat mg pro Gramm	Atropin mg pro Gramm	Atropin-methylnitrat mg pro Gramm
0,0008	0,00005	0,00004	0,000019
0,00066	0,000088	0,00016	0,000009
0,00083	0,000078	0,00008	0,000035
0,00052	0,00014	0,00014	0,000007
0,00087	0,00008	0,00014	—
0,00071	0,00011	0,00008	—
—	0,00007	0,000038	—
—	—	0,00006	—
0,00073	**0,000088**	**0,000092**	**0,0000116**

Und zwar hat sich die vaguslähmende Wirkung der N-Methyltropeine fast in dem Masse erhöht inwiefern sich ihre Wirkung auf die motorischen Nervenendigungen gesteigert:

Das Atropin lähmt die motorischen Nervenendigungen in einer Gabe von 0,5 mg pro Gramm und das Atropinmethylnitrat in einer Gabe von 0,05 mg pro Gramm, also ist die Wirkung der letzteren 10 fach stärker: seine vaguslähmende Wirkung etwa 8 fach. Die lähmende Wirkung des Homatropinmethylnitrats auf die motorischen Nervenendigungen und auf den Vagus ist ebenfalls etwa 8 fach stärker, als die des Homatropins.

b) Die Wirkung auf die Darmbewegungen.

Das andere Organ, an dem ich den quantitativen Vergleich durchführte, war das überlebende Darmstück. Ich benützte zu diesem Zwecke die Magnus'sche Versuchseinrichtung. Ich präparierte den Dünndarm des durch Nackenschlag getöteten Tierchens (Katze und Kaninchen) schnell frei und gab es in eine Tyrodelösung von 30° C, in die ich O_2 durchströmen liess; so funktionierte der Darm 5—6 stundenlang ganz normal. Zu Versuchszwecken entnahm ich von diesem Darm 2—3 cm lange Stückchen und übertrug sie in ein Glas, welches 175 ccm Tyrodelösung enthielt, von 39° Temperatur. Die Pendelbewegungen der Längsmuskeln

des Darmstückes zeichnete der mit dem Muskel verbundene leichte Schreibhebel auf dem sich langsam bewegenden Kymographion auf.

Nach den genauen Untersuchungen von Magnus[1]) wirkt das Atropin bei isoliertem Darmstück: auf die motorischen Ganglien des Darms, auf die Auerbach'schen Plexus, in kleinen Gaben reizt es, in grossen Gaben lähmt es. Infolge dessen verstärken sich die rhythmischen Pendelbewegungen der isolierten Därme, besonders bei Katzen und der Tonus wird erhöht. Ausserdem wirkt es auch auf die motorischen Nerven der Darmbewegungen: auf den Vagus, dessen Nervenendigungen es schon durch sehr geringe Gaben lähmt. Ich verglich die zuerst erwähnten Wirkungen der Tropeine an Katzendärmen. Wenn ich 0,1 g Atropin zur 175 ccm Tyrodelösung, in welcher das Darmstück sehr schwache Pendelbewegungen machte, gab und diese Lösung dadurch also 0,057 pCt. Atropin enthielt, verstärken sich die Kontraktionen sofort sehr und der Tonus der Darmmuskeln erhöht sich auch wesentlich. Die Zugabe von 0,22 g Atropin verursacht noch keine Veränderung; der erhöhte Tonus verschwand erst, als ich noch 0,2 g Atropin zur Lösung gab, insgesamt also 0,52 g Atropin (= 0,296 pCt), durch diese Konzentration wurde das Darmstück ganz gelähmt. Das Resultat dieses Versuches stimmt mit den Ergebnissen der Magnus'schen Versuche vollständig überein. Die Wirkung des Homatropins auf den Auerbach'schen Plexus ist gänzlich gleich mit dem des Atropins. 0,01 g Homatropin steigert sehr den Tonus des Darms und seine rhythmischen Pendelbewegungen, 0,55 g lähmt beides.

Hingegen ist diese Wirkung des Homatropinmethylnitrats bedeutend schwächer. Eine Gabe von 0,1 g = 0,057 pCt. hat auf die Darmbewegung der Katze keine Wirkung, erst 0,7 g = 0,4 pCt. verstärkt die Wirkung und erhöht etwas den Tonus. Doch eine so hochgradige Wirkung wie 0,1 g Homatropin oder Atropin verursacht, ruft an dem von einem und demselben Tierchen stammenden Darmstück erst eine 10 fache Gabe von Homatropinmethylnitrat, also 1,0 g = 0,57 pCt. hervor. Die Lähmung verursachende Dosis ist bedeutend grösser, diese habe ich aber nicht bestimmt.

Im ersten Moment scheinen diese mit den am Herzen durchgeführten Versuchen im Gegensatz stehenden Resultate vielleicht überraschend, dort war die Wirkung des Homatropinmethylnitrats eine viel stärkere, hingegen ist sie bei dem Darmversuch eine schwächere, wie die des Homatropins.

Jedoch kann der Auerbach'sche Plexus mit Rücksicht auf seine Funktion und physiologische Bedeutung als ein Teil des Zentralnervensystems, gleichsam als ein Nervenzentrum dritten Ranges angesehen werden. Nun wissen wir aber, dass das N-Methylieren die Wirkung der Alkaloide auf das Zentralnervensystem sehr vermindert; auch beobachteten wir, dass die quaternären Ammoniumbasen der Tropeine auf das Zentralnervensystem eine bedeutend geringere Wirkung ausüben wie die Muttersubstanz, folglich scheint es ganz natürlich, dass diese Verbindung auch auf die in der Darmwand liegenden Nervenzentra eine schwächere Wirkung ausübt.

1) P. Magnus, Pflüger's Archiv. Bd. 108.

Ich untersuchte die Wirkung der Tropeine auf die Vagusendigungen der isolierten Darmstücke folgendermassen: Ich gab zuerst zu der Tyrodelösung 5 mg Pilokarpin, welches die Vagusendigungen sehr reizte und dadurch eine krampfhafte Kontraktion der Darmmuskeln verursachte. Nun gab ich einige Milligramm des untersuchten Tropeins zu der Lösung und suchte nach der kleinsten Gabe, welche den durch das Pilokarpin verursachten tonischen Krampf vollständig aufheben konnte. Die Versuche führte ich ausschliesslich am Dünndarm des Kaninchen durch.

I. Kaninchen. Gewicht 1300 g.

a) 8 Uhr 10 Min. Das erste Darmstück beginnt zu schreiben.
8 „ 25 „ 10 mg Pilokarpin. Sofort starker tonischer Krampf.
8 „ 27 „ 0,5 mg Atropin. Der Krampf lässt sofort nach, zuerst sind die rhythmischen Bewegungen gering, allmählich verbessern sie sich aber und sind nach 3 Minuten normal.
b) 8 „ 40 „ Das zweite Darmstück arbeitet.
8 „ 50 „ 5 mg Pilokarpin. Tonischer Krampf.
8 „ 52 „ 0,2 mg Atropin. Der Krampf behebt sich sofort.
c) 9 „ 20 „ Das dritte Darmstück arbeitet.
9 „ 30 „ 2,5 mg Pilokarpin. Der Krampf stellt sich allmählich ein.
9 „ 32 „ 0,1 mg Atropin. Der Krampf lässt gänzlich nach.
d) 10 „ 30 „ Das vierte Darmstück arbeitet.
10 „ 50 „ 5 mg Pilokarpin. Starker Krampf.
10 „ 52 „ 0,03 mg Atropin. Der Krampf hebt sich, doch ist der Muskeltonus etwas grösser als normal.
11 „ 08 „ 0,03 mg Atropin. Der Tonus ist ganz normal.
e) 11 „ 15 „ Das fünfte Darmstück arbeitet.
11 „ 20 „ 5 mg Pilokarpin. Starker tonischer Krampf.
11 „ 22 „ 0,03 mg Atropinmethylnitrat. Der Krampf verschwindet, der Tonus wird normal.

Am Darmstück dieses Kaninchens konnte also die Wirkung von 5 mg Pilokarpin 0,06 mg Atropin, oder 0,03 mg Atropinmethylnitrat vollständig aufheben.

II. Kaninchen. Gewicht 950 g.

a) 8 Uhr 30 Min. Das erste Darmstück arbeitet.
8 „ 43 „ 5 mg Pilokarpin.
8 „ 45 „ 0,015 mg Atropin. Der Darmkrampf behebt sich etwas, doch bleibt ein bedeutend stärkerer Tonus wie normal zurück.
b) 9 „ 10 „ Das zweite Darmstück arbeitet.
9 „ 25 „ 5 mg Pilokarpin.
9 „ 27 „ 0,05 mg Atropin. Der Darmkrampf vermindert sich bedeutend, aber der Tonus bleibt stärker als normal.
c) 10 „ 15 „ Drittes Darmstück.
10 „ 28 „ 5 mg Pilokarpin.
10 „ 30 „ 0,1 mg Atropin. Der Darmkrampf löst sich, der Tonus sinkt aufs Normale zurück.
d) 10 „ 59 „ Viertes Darmstück.
11 „ 15 „ 5 mg Pilokarpin.
11 „ 17 „ 0,025 mg Atropinmethylnitrat. Der Darmpfkrampf gibt nach, aber behebt sich nicht vollständig. Die Wirkung ist beiläufig so stark wie von 0,05 mg Atropin.



e) 11 Uhr 30 Min. Fünftes Darmstück.
11 „ 45 „ 5 mg Pilokarpin.
11 „ 47 „ 0,05 mg Atropinmethylnitrat. Der Darmkrampf behebt sich vollständig. Der Tonus sinkt aufs Normale herab.

In diesen Versuchen behob also die Wirkung von 5 mg Pilokarpin 0,1 mg Atropin oder 0,05 mg Atropinmethylnitrat.

III. Kaninchen. Gewicht 1400 g.

a) 8 Uhr 30 Min. Das erste Darmstück beginnt zu arbeiten.
8 „ 40 „ 5 mg Pilokarpin. Starker tonischer Krampf.
8 „ 43 „ 0,05 mg Homatropinmethylnitrat. Der Krampf gibt bedeutend nach, das Darmstück macht wieder die normalen rhythmischen Pendelbewegungen, aber sein Tonus ist stärker als normal.
9 „ — „ 1,00 mg Homatropinmethylnitrat. Der Tonus wird sofort normal.
b) 9 „ 20 „ Das zweite Darmstück arbeitet.
9 „ 30 „ 5,0 mg Pilokarpin. Sofort starke krampfhafte Kontraktion.
9 „ 32½ „ 0,25 mg Homatropinmethylnitrat. Der Krampf hebt sich gänzlich. Der Tonus wird normal.
c) 10 „ 10 „ Das dritte Darmstück arbeitet.
10 „ 25 „ 5 mg Pilokarpin. Starker Krampf.
10 „ 27 „ 0,25 mg Homatropin. Keine Wirkung.
10 „ 29 „ 0,50 mg Homatropin. Der Tonus gibt etwas nach. Der Darm beginnt wieder rhythmische Pendelbewegungen zu machen.
10 „ 34 „ 0,50 mg Homatropin. Der Tonus des Darmstückes ist noch immer bedeutend stärker wie der normale.
d) 10 „ 50 „ Das vierte Darmstück beginnt zu arbeiten.
11 „ 05 „ 5 mg Pilokarpin. Starker Krampf.
11 „ 07 „ 2,0 mg Homatropin. Der Krampf schwindet gänzlich, der Tonus ist normal.

Bei diesem Versuche hob also die Wirkung von 5 mg Pilokarpin 0,25 mg Homatropinmethylnitrat oder 2,0 mg Homatropin auf.

IV. Kaninchen. Gewicht 1000 g.

a) 8 Uhr 32 Min. Das erste Darmstück arbeitet.
8 „ 45 „ 5 mg Pilokarpin.
8 „ 47 „ 0,1 mg Homatropinmethylnitrat. Der Tonus des bis dahin krampfhaft zusammengezogenen Darms gibt nach, die rhythmischen Pendelbewegungen beginnen wieder, doch besteht ein stärkerer Tonus als normal.
b) 9 „ 02 „ Das zweite Darmstück arbeitet.
9 „ 18 „ 5 mg Pilokarpin.
9 „ 38 „ Der tonische Krampf des Darms liess auch unter 20 Min. nicht nach.
c) 9 „ 52 „ Das dritte Darmstück arbeitet.
10 „ 05 „ 5 mg Pilokarpin.
10 „ 07 „ 0,25 mg Homatropinmethylnitrat. Der tonische Darmkrampf hört sofort und gänzlich auf.
d) 10 „ 40 „ Das vierte Darmstück arbeitet.
10 „ 55 „ 5 mg Pilokarpin.
10 „ 57 „ 1,0 mg Homatropin. Der tonische Darmkrampf behebt sich nicht im geringsten.
11 „ — „ 2 mg Homatropin. Der Darmkrampf behebt sich sofort.



e) 11 Uhr 22 Min. Das fünfte Darmstück arbeitet.
11 „ 35 „ 5 mg Pilokarpin.
11 „ 37 „ 2 mg Homatropin. Der Darmkrampf behebt sich, der Tonus ist normal.

Nun hob auch bei diesem Versuche den durch das Pilokarpin verursachten Krampf 0,25 mg Homatropinmethylnitrat oder 2 mg Homatropin auf.

Aus diesen Versuchen ist es ersichtlich, dass die Wirkung der Atropin- und Homatropinmethylnitrate auch auf die in dem Darm befindlichen Vagusendigungen eine bedeutend stärkere ist wie die des Atropins und Homatropins.

c) Okulomotorius.

Ich verglich die Wirkung der Tropeine auf die Nervenendigungen des Nervus oculomotorius an Katzenaugen. Ich träufelte in das eine Auge der Katze von der allmählich verdünnten Lösung 1—2 Tropfen, und bestimmte auf diese Weise die allerschwächste Konzentration, welche noch wahrnehmbare Pupillendifferenz verursacht.

Ich halte die genauen Angaben aller meiner diesbezüglichen Versuche nicht notwendig, denn die Ergebnisse dieser Versuche stimmen mit viel genaueren und objektiveren Methoden durchgeführten Versuchen wesentlich überein. Ich konnte bloss zwischen der Wirkung des Atropins und Atropinmethylnitrats keinen wesentlichen Unterschied nachweisen, obwohl in Erbe's (l. c.) ähnlichen Versuchen das Atropinmethylnitrat etwas stärker mydriatische Wirkung zeigte wie das Atropin.

Die schwächsten Lösungen, die noch wahrnehmbare Pupillendifferenz verursachen, sind von dem

Atropinsulfat	0,0033 pCt.
Atropinmethylnitrat	0,0033 „
Homatropin	0,02 „
Homatropinmethylnitrat	0,0075 „

Die N-Methylierung hat also die Wirkung des Homatropins sehr gesteigert.

d) Drüsensekretion.

Ich untersuchte in den vorhergehenden Versuchen die Wirkungen auf die motorischen Fasern des parasympathischen Nervensystems. Ich hielt es jedoch für notwendig meine Versuche in weiterer Richtung auszudehnen, um zu bestimmen, in welcher Hinsicht das N-methylieren die Wirkung der Tropeine auf sekretorische Funktionen beeinflusst. Ich führte die Versuche an Kaninchen aus: Schläferte das Tier mit Urethan ein und gab in seinen Magen durch eine Sonde 50 ccm Wasser, damit das nach einer Stunde unter die Haut injizierte 0,02 g Pilokarpin eine umso reichere Speichelsekretion bewirken soll. Legte ich das Kaninchen in Seitenlage und gab in sein Maul quer ein Stäbchen, so rann der Speichel an demselben in die untergeschobene kleine Schale hinein. In tieferer Narkose schluckte das Tier keinen Speichel hinunter und so konnte man diesen ziemlich genau sammeln.



I. Kaninchen. Gewicht 1350 g.

Zeit	Speichel	
9 Uhr	—	2 g Urethan + 50 ccm Wasser per os.
9 „ 35 Min.	—	0,02 g Pilokarpin subkutan.
9 „ 35 bis 45 „	1,5 g	
9 „ 45 „ 50 „	1,7 g	
9 „ 50 „ 60 „	4,0 g	
10 „	—	1,35 mg Homatropin = 1,0 mg pro Kilogramm.
10 „ — „ 10 „	2,85 g	
10 „ 10 „ 20 „	2,6 g	
10 „ 20 „	—	5,0 mg Homatropin = 3,7 mg pro Kilogramm.
10 „ 20 „ 30 „	1,2 g	
10 „ 30 „ 40 „	0,8 g	
10 „ 40 „ 50 „	1,0 g	
10 „ 50 „	—	5 mg Homatropin = 3,7 mg pro Kilogramm.
10 „ 50 „ 60 „	0,60 g	
11 „ 00 „ 10 „	0,25 g	
11 „ 10 „ 20 „	0,10 g	Zusammen: **8,4 mg pro Kilogramm Homatropin.**

II. Kaninchen. Gewicht 1000 g.

Zeit	Speichel	
8 Uhr	—	1,5 g Urethan + 50 ccm Wasser per os.
9 „ 10 Min.	—	0,02 g Pilokarpin subkutan.
9 „ 10 „ 20 „	4,6 g	
9 „ 20 „ 30 „	8,7 g	
9 „ 30 „	—	5 mg Homatropin = 5,0 mg pro Kilogramm.
9 „ 30 „ 40 „	6,2 g	
9 „ 40 „ 50 „	3,6 g	
9 „ 50 „ 60 „	3,8 g	
10 „	—	3 mg Homatropin = 3 mg pro Kilogramm.
10 „ — „ 10 „	2,0 g	
10 „ 10 „ 20 „	0,3 g	
10 „ 20 „ 30 „	0,10 g	Zusammen: **8 mg pro Kilogramm Homatropin.**

III. Kaninchen. Gewicht 1700 g.

Zeit	Speichel	
8 Uhr 50 Min.	—	2 g Urethan subkutan + 50 ccm Wasser per os.
10 „ 20 „	—	0,035 g Pilokarpin subkutan.
10 „ 20 bis 30 „	1,0 g	
10 „ 30 „ 40 „	2,2 g	
10 „ 40 „ 50 „	2,6 g	
10 „ 50 „	—	3,4 mg **Homatropinmethylnitrat = 2,0 mg pro Kilogramm.**
10 „ 50 „ 60 „	1,2 g	
11 „ — „ 10 „	0,3 g	
11 „ 10 „ 20 „	0,1 g	
11 „ 20 „ 30 „	—	
11 „ 30 „ 12 Uhr	0,05 g	

IV. Kaninchen. Gewicht 1200 g.

Zeit	Speichel	
8 Uhr	—	1,5 g Urethan + 50 ccm Wasser per os.
9 „ 30 Min.	—	0,02 g Pilokarpin subkutan.
9 „ 30 bis 40 „	6,4 g	
9 „ 40 „ 50 „	5,7 g	
9 „ 50 „	—	2,4 mg **Homatropinmethylnitrat = 2,0 mg pro Kilogramm.**
9 „ 50 „ 60 „	2,1 g	
10 „ — „ 10 „	0,15 g	
10 „ 10 „ 25 „	0,1 g	
10 „ 25 „ 50 „	0,4 g	
10 „ 50 „ 11 Uhr 10 Min.	0,3 g	
11 „ 10 „ 30 Min.	0,2 g	

V. Kaninchen. Gewicht 850 g.

Zeit	Speichel	
9 Uhr	—	1 g Urethan + 30 ccm Wasser per os.
10 „ 10 Min.	—	0,01 g Pilokarpin.
10 „ 10 bis 20 „	2,1 g	
10 „ 20 „ 30 „	2,6 g	
10 „ 30 „	—	0,85 mg **Homatropinmethylnitrat = 1 mg pro Kilogramm.**
10 „ 30 „ 40 „	0,6 g	
10 „ 40 „ 50 „	0,1 g	
10 „ 50 „ 60 „	0,05 g	
11 „ 05 „	—	0,01 g Pilokarpin.
11 „ 05 „ 15 „	0,5 g	
11 „ 15 „ 25 „	0,9 g	
11 „ 25 „	—	0,85 mg Homatropinmethylnitrat = 1 mg pro Kilogramm.
11 „ 25 „ 40 „	0.6 g	
11 „ 40 „ 50 „	0,2 g	
11 „ 50 „ 60 „	0,1 g	

VI. Kaninchen. Gewicht 1500 g.

Zeit	Speichel	
12 Uhr	—	2 g Urethan + 50 ccm Wasser per os.
2 „ 30 Min.	—	0,015 g Pilokarpin subkutan.
2 „ 30 bis 40 „	6,0 g	
2 „ 40 „ 50 „	6,6 g	
2 „ 50 „	—	1,5 mg Atropin = 1,0 mg pro Kilogramm.
2 „ 50 bis 60 „	2,6 g	
3 „ 00 „ 10 „	1,5 g	
3 „ 10 „	—	1,5 mg Atropin = 1,0 mg pro Kilogramm.
3 „ 10 „ 20 „	0,8 g	
3 „ 20 „ 30 „	0,2 g	
3 „ 30 „ 40 „	0,1 g	Zusammen: **2 mg pro Kilogramm Atropin.**

VII. Kaninchen. Gewicht 1800 g.

Zeit	Speichel	
8 Uhr	—	2 g Urethan + 50 ccm Wasser.
9 „ 30 Min.	—	0,02 g Pilokarpin.

9 Uhr 30 bis 40 Min.	23,0 g	
9 „ 40 „	—	0,9 mg Atropin = 0,5 mg pro Kilogramm.
9 „ 40 „ 50 „	8,5 g	
9 „ 50 „ 60 „	3,8 g	
10 „	—	0,9 mg Atropin = 0,5 mg pro Kilogramm.
10 „ 00 „ 10 „	2,3 g	
10 „ 10 „ 20 „	1,3 g	
10 „ 20 „ 30 „	0,8 g	
10 „ 30 „	—	0,9 mg Atropin = 0,5 mg pro Kilogramm.
10 „ 30 „ 40 „	0,50 g	
10 „ 40 „ 50 „	0,30 g	
10 „ 50 „ 60 „	0,10 g	Zusammen: **1,5 mg pro Kilogramm Atropin.**

VIII. Kaninchen. Gewicht 1800 g.

Zeit	Speichel	
9 Uhr	—	2 g Urethan = 50 ccm Wssser per os.
9 „ 50 Min.	—	0,02 g Pilokarpin.
9 „ 50 bis 60 „	2,7 g	
10 „ 00 „ 10 „	5,2 g	
10 „ 10 „ 20 „	5,4 g	
10 „ 20 „	—	0,9 mg **Atropinmethylnitrat = 0,5 mg pro Kilogramm.**
10 „ 20 „ 30 „	1,2 g	
10 „ 30 „ 40 „	0,03 g	
10 „ 40 „ 60 „	0,05 g	
11 „ 00 „ 30 „	0,04 g	

IX. Kaninchen. Gewicht 1100 g.

Zeit	Speichel	
8 Uhr 20 Min.	—	1,5 g Urethan + 50 g Wasser per os.
9 „ 30 „	—	0,02 g Pilokarpin.
9 „ 30 bis 40 „	6,6 g	
9 „ 40 „ 50 „	8,2 g	
9 „ 50 „	—	0,55 mg **Atropinmethylnitrat = 0,5 mg pro Kilogramm.**
9 „ 50 „ 60 „	3,6 g	
10 „ 00 „ 10 „	0,6 g	
10 „ 10 „ 20 „	0,2 g	
10 „ 20 „ 30 „	0,05 g	
10 „ 30 „ 60 „	0,15 g	

Die Gabe von

8,0—8,4	mg pro Kilogramm	Homatropin
1,0—2,0	„ „ „	Homatropinmethylnitrat
1,5—2,0	„ „ „	Atropin
0,5	„ „ „	Atropinmethylnitrat

stellt die Sekretion vollständig ein. Die quaternären Ammoniumbasen wirken also auch auf die Drüsensekretionen stärker als seine Stammverbindungen.



Zusammenfassung.

1. Die quaternären Ammoniumbasen der Tropeine lähmen die motorischen Nervenendigungen ungefähr 8—10 fach stärker, als die Stammverbindungen, hingegen ist ihre reizende Wirkung auf das Zentralnervensystem ungefähr 30—50 mal geringer (beim Frosch).

2. Das N-Methylieren steigert die Herzvagus lähmende Wirkung der Tropeine beim Frosch ungefähr 8 fach.

3. Bei den Darmbewegungen vermindert sich die Wirkung der Tropeine durch das N-Methylieren auf den Auerbach'schen Plexus, hingegen wird ihre lähmende Wirkung auf die Vagusendigungen verstärkt.

4. Gleichfalls ist die mydriatische Wirkung des Homatropinmethylnitrats stärker, als die des Homatropins. Hingegen fand ich in dieser Hinsicht zwischen dem Atropin und seinen quaternären Ammoniumbasen keinen Unterschied.

5. Das N-Methylieren steigert die Sekretionen lähmende Wirkung der Tropeine ebenso bei Homatropin, wie bei Atropin.

Wir benutzen die Tropeine, abgesehen von den Morphinvergiftungen, sozusagen ausschliesslich wegen ihrer lähmenden Wirkung auf die parasympathischen Nervenendigungen. Aber ihre Anwendung ist wegen ihrer starken Toxizität oft erschwert und mit Gefahr verbunden. Deswegen ist es wünschenswert anstatt des Atropins und Homatropins die bedeutend weniger toxischen, aber in therapeutischer Hinsicht wirksameren quaternären Ammoniumbasen (Eumydrin, Novatropin) mehr in Anwendung zu bringen.



VIII.

Aus der medizinischen Klinik der Universität in Kiel
(Direktor: Prof. Dr. med. Lüthje †).

Kohlehydratstoffwechsel bei Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion.

Von

Dr. **F. Ritter** und Priv.-Doz. Dr. **W. Weiland,**
Assistenten der Klinik.

(Hierzu Tafeln XVI—XVIII.)

Im Laufe der letzten Jahre sind die Untersuchungen über die Oekonomie des Blutzuckers im gesunden und kranken Organismus mit Hilfe immer mehr vervollkommneter Methoden, die für den Untersucher technisch einfacher, für den Untersuchten, besonders mit Rücksicht auf die notwendige Blutmenge, weniger unangenehm sich gestalteten, zu einem gewissen Abschluss gelangt und haben im grossen und ganzen feste, allgemein anerkannte Resultate gebracht. Nach zwei Gesichtspunkten jedoch ist das Gebiet für den klinischen Beobachter noch wenig erschlossen; das ist einerseits die Frage nach der Beteiligung der Niere an der Blutzuckerregulation, andererseits der Vorgang der Ausgleichsmechanismen im Organismus selbst. Beide stehen in einem gewissen Zusammenhang miteinander und die Lösung des Problems wird erst durch eine aufklärende Bearbeitung beider Fragestellungen möglich sein. In bezug auf den ersten Teil dieser Untersuchung sind durch die Mitteilungen von Porges und Leimdörffer, Frank, Mann klinische Unterlagen geschaffen worden, die das Vorhandensein von regulierenden Beziehungen zwischen Nierenfilter und Hyperglykämie und Glykosurie ausser Zweifel stellen, klinisch experimentelle Resultate von Barrenscheen sprechen im gleichen Sinne und tierexperimentelle Untersuchungen von Cohnheim an der durchströmten Niere lassen feste Beziehungen zwischen Zuckerschwelle und Zuckerbindung der Niere und Durchströmungsflüssigkeit erkennen; in präzise Formeln sind jedoch diese Korrelationen noch nicht unterzubringen. Die zweite Frage hängt mit dem Verhalten der Formelemente des Blutes und des Serums gegenüber dem Traubenzucker eng zusammen und auch hier sind durch die Untersuchungen von Rona und Döblin, Frank und Bretschneider, vor allem aber von Masing, Höber die Verhältnisse in grossen Zügen geklärt, allerdings hauptsächlich im Versuch in vitro. Klinisch interessiert vor allem neben der Verteilung des Zuckers auf Serum und Körperchen die Art und Weise, wie der gesunde Organismus die Verwendung des Zuckers, seines hauptsächlichen Brennmaterials, bewerkstelligt und wie sich das transportierende Medium,



das Blut, gegenüber dem Zucker verhält; grössere Untersuchungsreihen liegen darüber vor, und wir kommen weiter unten ausführlicher darauf zurück.

Bei krankhaften Zuständen des Körpers könnte a priori eine Beteiligung der Erythrozyten am Zuckeraustausch und -verbrauch in bestimmt veränderter Weise erwartet werden. Aber dahin zielende Untersuchungen von Frank und Isaak bei Anämien führten nicht zur Erkennung von Gesetzmässigkeiten, auch eigene, noch nicht abgeschlossene Beobachtungen fielen ähnlich aus. Auch bei einer grösseren Reihe anderer Erkrankungen fehlten solche charakteristischen Veränderungen, so dass wir es uns versagen müssen, in eine Diskussion über den Wert bzw. die Notwendigkeit der Zuckerbestimmungen entweder im Gesamtblut oder im Serum einzutreten (Frank, Tachau), sondern entsprechend früheren Ausführungen daran festhalten, dass Zuckerbestimmungen im Gesamtblut hinreichende Orientierungsmöglichkeiten zur Entscheidung der Fragen der Regulation des Zuckergehaltes im Blute geben.

Wie diese in der Norm vor sich geht, ist heute noch nicht oder nicht mehr sichergestellt. Man hat lange daran festgehalten, dass die Blutzuckerkonzentration beim gesunden Menschen eine fast konstante sei, deren Ueberschreiten mit einer Glykosurie verbunden sein müsse. Die Untersuchungen beim Nierendiabetes einerseits und beim genuinen Diabetes, wo Zucker im Urin auftrat bei niedriger Konzentration im Blut bzw. bei hoher fehlte, liessen Zweifel an der Richtigkeit dieser Anschauung aufkommen. Es kam hinzu die Feststellung, dass Fiebernde stark hyperglykämisch sein können ohne Glykosurie zu haben (Hollinger), und dass dasselbe zutrifft bei Patienten mit chirurgischen Erkrankungen, z. B. Frakturen (Weiland und Konjetzny). Man machte sich von der Vorstellung des Nierenfilters und seiner wechselnden Dichtigkeit frei; wie Lüthje hervorhebt „bedarf das Dogma von der Blutzuckerkonstanz dringend der Revision sowohl mit Rücksicht auf klinische als auch auf experimentelle Tatsachen". Ganz im Einklang mit diesen Ausführungen steht Porges, der die von anderer Seite (Frank) als renal angesprochene Schwangerschaftsglykosurie als eine, wenn auch harmlose, Stoffwechselanomalie bezeichnete. Man hat dann in erster Linie an die Leber zu denken, an das Organ, dessen dominierende und zentrale Stellung im intermediären Stoffwechsel stets mehr anerkannt wird, daneben an glykolytische Prozesse und an veränderte Verbrennungsvorgänge in der Muskulatur. Dass pathologisch-histologische Untersuchungen mit negativem Ausfall (Schickele) durchaus nicht gegen eine Schädigung von Partiarfunktionen zu sprechen brauchen, ist wohl mit Hinweis auf analoge Untersuchungen an anderen funktionsgeschädigten Organen, Herz und Nieren, nicht besonders zu widerlegen. Eine ätiologische Klärung dieser Regulationsvorgänge im gesunden und auch im kranken Organismus ist zurzeit nicht möglich, wenn wir auch anerkennen müssen, dass eine gewisse Funktionsbreite der Nieren gegenüber dem zirkulierenden Zucker oder ein Verschwinden des Zuckers aus der Blutbahn durch fermentative oder oxydative Vorgänge in Betracht kommen; eine Zuckerspeicherung in der Leber oder sonstigen bekannten und unbekannten Zuckerdepots kann man nach den Versuchen von Bang



ausschliessen, der nur 50 bis 75 pCt. des im Tierexperiment einverleibten Zuckers wiederfand und diese Werte als sicher noch zu hoch bezeichnet.

Die Feststellung, ob es eine zäh festgehaltene Höhe des Blutzuckerspiegels gibt — von einer Individualkonstanten, wie z. B. für die endogene Harnsäure, ist in der Literatur noch nirgends die Rede — ist deshalb so wichtig, weil damit eine Reihe von Tatsachen für den genuinen oder renalen Diabetes, für die Störungen der Funktion der Drüsen mit innerer Sekretion in eine andere Beleuchtung gerückt wird. Liefmann und Stern stellten den Begriff der „inneren Toleranz“ gegenüber der viel gröberen „äusseren“ auf: „Wir verstehen darunter die Summe der Vorgänge, welche teils durch Regulierung der Einfuhr des Zucker aus den Reservoirs in das Blut, teils durch den Verbrauch in den Geweben die normale Höhe des Blutzuckers gewährleistet. Wir sehen, dass im normalen Organismus diese Einstellungsvorgänge ungemein fein arbeiten und jedenfalls nur ganz geringe Schwankungen des Blutzuckergehaltes zulassen. Wir haben Grund zu der Annahme, dass Muskelarbeit sowie Einflüsse der äusseren Temperatur die Hauptfaktoren, vermutlich durch verstärkte Glykogenausschwemmung aus der Leber, zu diesem Regulationsmechanismus sind, während normalerweise eine Abhängigkeit von der Nahrungszufuhr nicht zu bestehen scheint.“ Die äussere Toleranz identifizieren sie mit der Dichtigkeit des Nierenfilters. Als Beweis für die Unabhängigkeit des Blutzuckerspiegels führen sie den Fall Holl. an:

Normal	0,0812 pCt.,	
Nach 100 g D. . . .	0,069 „	
„ 200 g D. . . .	0,098 „	und 0,52 g D im Urin.—

Gegen diese Beweisführung ist einzuwenden, dass die von ihnen angewandte Methode — Titration mit Knapp'scher Lösung des nach Schenk enteiweissten Blutes — grosse Blutmengen (70 ccm) notwendig macht und nur eine einmalige Untersuchung zulässt, also über den Ablauf der Blutzuckerkurve garnichts auszusagen vermag, wenn die Autoren auch als Zeitpunkt der Blutentnahme die vermutete Höhe der Verdauung wählten. Ferner bedeutet doch das Auftreten von Zucker im Urin beim stoffwechsel- und nierengesunden Menschen mit normalem Blutzuckergehalt die Unrichtigkeit von der Annahme eines auf bestimmte Konzentration eingestellten Nierenfilters oder müsste zu der Ansicht führen, dass die Zuckerresorption doch über eine Hyperglykämie, über die sie bei ihrer Versuchsanordnung nichts aussagen können, zu konsekutiver Glykosurie führt. Endlich wäre gegen Liefmann und Stern einzuwenden, dass in ihren Protokollen keine Angaben über die Geschwindigkeit der Zuckeraufnahmen per os sich finden.

Später beschäftigten sich andere Autoren mit dieser alimentären Hyperglykämie. Reicher und Stein sahen mit ihrer Methode stets erhebliche Erhöhungen des Zuckerspiegels im Blut nach Traubenzuckerzufuhr, allerdings auch, wie sie gegenüber den Einwänden von Embden betonen, mit anderen Reduktionsmethoden. Boudouin fand regelmässig

nach 150 g Traubenzucker höhere Werte, als wenn er die Untersuchungen am nüchternen Menschen vornahm; Frank erhielt bei ähnlichen Versuchsbedingungen und Ausführung der Bestimmungen am Blutserum in allen Fällen mit zwei Ausnahmen, wo er niedrigere Zahlen bekam, geringe Steigerungen. Tachau endlich fand mit seiner Methode, dass „beim Gesunden keine oder nur geringgradige Erhöhungen des Blutzuckergehaltes gegenüber den Werten eintreten, die wir im nüchternen Zustande zu finden gewohnt sind. Grösstenteils liegen die Zahlen in denselben Grenzen, der Durchschnittswert ist 0,0862 pCt. (nüchtern 0,078 pCt.), nur wenige Erhöhungen über 0,1 pCt. sind zu verzeichnen.“ Steigerungen traten auf bei Diabetes mellitus, Erkrankungen mit Temperaturerhöhungen, Icterus catarrhalis, lueticus, Leberzirrhose, Alkoholismus. In einer grossen Anzahl von Fällen wird hier trotz erheblich erhöhtem Blutzuckergehalt kein Zucker mit dem Harn ausgeschieden. Tachau verwendet diese Befunde zur Stütze der Diagnose in einem Falle von Nierendiabetes, bei dem zum Unterschied vom genuinen Diabetes keine alimentäre Hyperglykämie auftrat, auf Grund folgender Zahlen:

Datum		pCt.
19. 6.	Nüchtern	0,085
8. 6.	„	0,086
18. 6.	Nach I. Frühstück	0.061
23. 6.	1 Stunde nach 100 g D.	0,076
11. 7.	1 „ „ 100 g D.	0,109[1])
18. 7.	1 „ „ 100 g D.	0,082

Also nirgends Ansteigen des Harnzuckers.

Diese Ergebnisse sind von uns ausführlicher dargestellt worden, weil sie in einem gewissen Gegensatz stehen zu unseren gleich zu referierenden Beobachtungen, der sich aber erklärt aus der von den oben genannten Autoren angewandten Untersuchungsmethode bzw. der Zeit, zu welcher diese Untersuchungen nach der Zuckerzufuhr vorgenommen wurden. Wir hatten schon früher (Weiland, l. c.) der Ansicht Ausdruck gegeben, dass ein genauer Einblick in das Geschehen beim Passieren des Zuckers durch das Blut erst möglich sein würde, wenn es gelänge, die Bestimmungen häufiger zu machen und eine Blutzuckerkurve zu konstruieren.

Diese Möglichkeit war gegeben durch die Bang'schen Mikromethode, deren Ausführung bei einiger Uebung an der Hand der detaillierten Beschreibung keine Schwierigkeiten bietet und ohne Belästigung des Patienten möglich ist. Es fallen bei ihrer Anwendung, die ohne grösseren Eingriff als einen Einstich in das Ohrläppchen geschieht, alle psychischen Momente weg, die alterierend auf den Blutzucker wirken können (Bang), auch Aderlasshyperglykämie ist natürlich bei den geringen notwendigen Blutmengen nicht zu erwarten. Ueber die Fehlerquellen der Methode, ihren Vergleich mit anderen Reduktionsmethoden wird an anderer Stelle be-

1) Ein Wert, der auch beim Gesunden gelegentlich beobachtet wird.

richtet. Auch soll hier nur das Nötigste über den Ablauf der Blutzuckerkurven beim Gesunden gesagt werden, da sie ebenfalls im Rahmen einer anderen Mitteilung ausführlicher besprochen wird (Ritter). Es kommt uns an dieser Stelle nur darauf an, die Normalkurven anzuführen, um die Abweichungen unserer Resultate bei Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion darstellen zu können.

Wir hielten folgende Vorschriften bei den Untersuchungen ein:

Gesunde und Kranke wurden morgens nüchtern untersucht; gewöhnlich wurde in kürzeren oder längeren Zeitabständen eine zweite Blutentnahme vorgenommen. Dann bekamen die Versuchspersonen 200 g Glykose, gelöst in 500 g Wasser, zu trinken, wozu sie durchschnittlich $^1/_2$ Stunde gebrauchten; an einem anderen Tage bekamen die Versuchspersonen etwa 1000 ccm einer 5,4 proz. Traubenzuckerlösung intravenös in die Vena cubitalis injiziert, was etwa 10—15 Minuten in Anspruch nahm. Nach Beendigung der Traubenzuckeraufnahme wurden sofort und in Abständen von 10 bis 15 bis 30 Minuten weitere Blutentnahmen je zu Doppelbestimmungen gemacht. Die Versuchsdauer betrug 2—3 Stunden. Bei intravenösen Injektionen wurden gleichzeitig in einer Anzahl von Fällen die Refraktometerwerte des Blutes bestimmt. Den Urin liessen die Patienten erst, wenn sie Drang dazu verspürten, katheterisiert wurde nicht. Während der ganzen Versuchsdauer verhielten sich die Patienten körperlich ruhig.

Bevor wir unsere eigenen Beobachtungen am Stoffwechsel gesunder Menschen referieren, müssen wir die vorliegenden Literaturangaben über den kurvenmässigen Ablauf der Blutzuckerschwankungen erwähnen. Thannhauser und Pfitzer arbeiteten mit der Bang'schen Methode, fanden ihre Resultate für Serienuntersuchungen brauchbar, aber im Vergleich mit der Reduktionsmethode nach Bertrand unter Enteiweissung nach Rona und Michaelis höhere Werte (vgl. auch Griesbach und Strasser). Ueber Doppelbestimmungen berichten sie nicht. Ihre Anordnung bestand darin, dass sie den Kurvenverlauf nach intravenöser Injektion von 500 ccm 7 proz. Glykose feststellten; über die Injektionsgeschwindigkeit sagen sie nichts. Sie fanden beim Normalen, dass nach intravenöser Zufuhr von 15 bis 20 g Zucker im Urin auftrat, dass der Gipfel der Kurve bei 0,20 pCt. lag und nach etwa 15 Minuten das Ausgangsniveau wieder erreicht ist. Die Zuckermenge im Urin war gering, und die Verfasser folgern daraus, dass die glykogenspeichernden und zuckerverbrennenden Organe so gut arbeiten, dass die Niere nur ganz kurze Zeit von hyperglykämischem Blut bespült wird und Zucker sezernieren kann. Von ihren sonstigen Resultaten kommen für uns die Untersuchungen beim Morbus Addisonii (1 Fall) in Betracht, bei dem sie 0,08 pCt. Blutzucker, normale Kurve, aber fehlende Glykosurie feststellten.

Bing und Jakobsen fanden beim Gesunden nach Tee + 100 g Dextrose verschieden starke Steigerung der Kurve; sie betrachten Zu-

nahmen von 50—70 pCt. als pathologisch, Werte über 0,2 pCt. und länger als 2 Stunden anhaltende Steigerungen haben den diagnostischen Wert eines Symptoms der Störung des Kohlehydratstoffwechsels. Nach gewöhnlicher Kost fanden sie beim Gesunden das gleiche Verhalten wie nach Zuckerzufuhr. Ergänzend dazu sind die Mitteilungen von Jakobsen, der angibt, dass beim Gesunden 0,160 pCt. die Zuckerschwelle für die Niere darstellt. Nach 100 g Stärke verläuft die Kurve zwar gleichsinnig wie bei Glykoseaufnahme, aber der Gipfel, der gleich hoch liegt, und auch das Ausgangsniveau werden später erreicht als bei jener. Orale Verabreichung von Eiweiss und Fett ist ohne Einfluss auf die Zuckerkonzentration im Blut; bei gleichzeitiger Fett- und Kohlehydratdarreichung wirkt das Fett anscheinend hemmend.

Da es uns bei unseren Untersuchungen darauf ankam, die Unterschiede des Verhaltens des Gesunden gegenüber dem Kranken mit Störungen der Drüsen mit innerer Sekretion aufzufinden, so setzen wir an die Spitze unserer Resultate die typischen Kurven des Gesunden nach stomachaler und nach intravenöser Zuckerzufuhr; denn, wie aus unseren Untersuchungen hervorgeht, genügt die eine Art der Verabreichung nicht, um Unterschiede einwandsfrei feststellen zu können, sondern man wird beide nebeneinander anwenden müssen (Kurve 1, Taf. XVI).

Dass auch rektal einverleibter Zucker in Gestalt von Tropfklystieren eine beträchtliche Erhöhung des Blutzuckerspiegels hervorzurufen vermag, hat schon Lüthje gezeigt und auf Grund dieser Beobachtungen die oben zitierte Aeusserung getan, da auch in seinen Versuchen eine Glykosurie fehlte; wir geben der Vollständigkeit halber seine Resultate, die, obschon mit anderer Methodik ausgeführt, eine ergänzende Darstellung unserer Beweisführung bringen.

Tabelle 1.

Resorbierte Zuckermenge g	Blutzucker in pCt. vorher g	Blutzucker in pCt. nachher g	Nach zwei Stunden g
83,5	0,085	0,187	0,132
59,4	0,129	0,232	0,174
58,9	0,105	0,121	0,181
71,9	0,115	0,099	0,129
68,0	0,100	0,137	0,152

Aus diesen Kurven, die wir als Paradigmata bringen und deren detaillierte Verwertung in anderem Zusammenhang erfolgen wird, zogen wir den Schluss, dass die Lehre von der fast absoluten Konstanz des Blutzuckerniveaus nicht aufrecht zu erhalten ist. Es gelingt auf dem Wege der alimentären — oralen, rektalen, intravenösen — Zuckerzufuhr hohe Steigerungen zu erzielen, ohne dass Glykosurie auftritt, oder nur ganz unverhältnismässig wenig Harnzucker erscheint. Die Tatsache schien wichtig genug, um aus ihr den Versuch herzuleiten, bei Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion, deren regulatorische Wirkung auf den



Zuckerstoffwechsel feststeht, den Ablauf der Zuckerkurve zu prüfen und aus ihren zu erwartenden verschiedenen Formen diagnostische und biologische Tatsachen abzuleiten, vielleicht Gesetzmässigkeiten herauszufinden.

Auf die Beziehungen der endokrinen Drüsen zu dem Kohlehydratstoffwechsel brauchen wir nur zu verweisen; die Literatur derselben ist als bekannt vorauszusetzen. Aus der Zahl der Darstellungen, die unser spezielles Thema betreffen, verweisen wir auf die Mitteilung von Porges und (auf seine Veranlassung) von Bernstein; sie stellten fest, dass beim Morbus Addisonii eine Hypoglykämie bestehe, was Schirokauer später nicht bestätigen konnte. Beim Morbus Basedowii zeigte Michaud, dessen unpublizierte Resultate wir mit seiner freundlichen Erlaubnis benutzen, dass das Verhalten in diesen Fällen regellos wechselt. Rolly und Oppermann fanden bei schwerem Basedow leichte Erhöhungen, beim Addison normale oder subnormale Werte. Bemerkenswert ist die Arbeit von Flesch, der mit der Methode von Tachau bzw. Lehmann bei Basedowkranken folgende Ergebnisse hatte:

von 40 Fällen nüchtern 6 keine Hyperglykämie;
von 28 Fällen 17 den höchsten Normalwert 1 Stunde nach 100 g D. überschritten,
von 28 operierten Fällen 19 den höchsten Normalwert 1 Stunde nach 100 g D. überschritten.

Zwei Fälle von Myxödem zeigten alimentäre Hyperglykämie, die nach intraperitonealer Schilddrüsenimplantation noch stieg. Als Anhang ist bei ihm erwähnt, dass eine Reziprozität zwischen hohem bzw. niedrigem Blutzuckerwert und niedriger bzw. hoher Lymphozytenzahl zu bestehen schien.

In einer grösseren Anzahl von Fällen mit Erkrankungen der Drüsen mit innerer Sekretion haben Forschbach und Severin mit der von ihnen angegebenen Methode die Blutzuckerverhältnisse in der Weise geprüft, dass sie nüchtern und 1—3 Stunden nach Darreichung von 100 g Dextrose und mehr den Blutzucker bestimmten und zugleich auf spontane und alimentäre Glykosurie achteten. Sie kommen hinsichtlich des Morbus Basedowii zu dem Ergebnis, dass in ausgesprochenen Fällen jede nachweisbare Störung des Kohlehydratstoffwechsels gänzlich fehlen kann; es scheint ihnen fraglich, ob eine grundsätzliche Scheidung der leichteren Störungen gegenüber den schwereren (transitorische Glykosurie, Diabetes) in bezug auf ihre Genese durchführbar ist. Beim Hypothyreoidismus finden sie einmal 1 Stunde nach Dextroseaufnahme Hyperglykämie. Bei Affektionen der Hypophyse scheinen Hypoglykämie und Kohlehydrattoleranzsteigerung vorzuherrschen. Die Untersuchungen bei Morbus Addisonii ergaben in fünf Fällen niedrige, jedoch nicht unternormale Werte, dazu alimentäre Hyperglykämie und Glykosurie in Spuren (bis 0,158 pCt.). Pankreaserkrankungen zeigten das bekannte Missverhältnis zwischen Störung der äusseren und inneren Sekretion; es kamen neben alimentärer Hyperglykämie Glykosurie und Fehlen derselben vor. Wir geben ihre wichtigen Resultate in Tabellenform wieder:

Tabelle 2.

Diagnose	Blutzucker		Harnzucker	
	alimentär	nüchtern	spontan	alimentär
Morbus Basedowii*)	0,0707	0,0856	—	—
do.	0,1040	0,1048	—	—
do.	0,0698	0,0557	—	—
do.	0,0854	0,1378	—	—
do.	0,0745	0,1365	—	—
do.	0,1310	0,1580 / 0,1763	—	—
do.	0,0613	0,1862	—	+
do.	0,0905	0,2040	—	+
do.	0,080	0,165	+	+
Morbus Basedowii + Diabetes mellitus .	0,3363	—	+	223,7 g D.
Infantilismus mit Myxödem u. Kretinismus von mongoloidem Typ	0,0522	0,0644	—	—
Infantilismus mit Hypoplasie der Genitalien	0,079	0,125	—	—
Thyreogene Adipositas acuta symmetrica partialis	0,0781	0,0718	—	—
Akromegalie	0,0665	0,1041	—	—
"	0,0779	0,1993	—	±
Dystrophia adiposo-genitalis	0,0755	0,1286	—	—
do.	0,0727	0,1003	—	—
do.	0,0497	0	0	0
do.	0,0382	0,085	—	—
Hypophysentumor ohne Akromegalie und Dystrophie	0,0499	0,0483	—	—
do.	0,0554	0,0618	—	—
do.	0,0561	0,0655	—	—
Morbus Addisonii	0,068	0,080	—	—
do.	0,054	0,126	—	—
do.	0,025	0,158	—	±
Chronische indurative Pankreatitis, Leberzirrhose	0,0489	0,105	—	—
Pankreaszyste und -stein	0,063	0,196	—	+

*) Verschiedene schwere.

Wir lassen unsere eigenen Untersuchungen folgen:

I. Schilddrüsenerkrankungen.

Resultate von Michaud:

1. Basedow: 0,092 pCt., 0,100 pCt., nach Röntgenbestrahlung: 0,094 pCt., 0,083 pCt.
2. " 0,087 pCt., 0,082 pCt.
3. " 0,084 pCt.
4. " 0,108 pCt., nach Röntgenbestrahlung: 0,075 pCt., 0,072 pCt.
5. " 0,073 pCt., 5 Std. nach 200 g Glukose 0,083 pCt.
6. Myxödem: Nüchtern 0,094 pCt., $1^1/_2$ Std. nach 300 g Glukose 0,086 pCt., im Urin kein Zucker[1]).

Eigene Untersuchungen:

A. Reine Basedowfälle:

1. B. K., 19 Jahre. 22. bis 27. 2. 1912. Struma, mechanisches Kropfherz.

Anamnese: August 1911 Hals dicker, Exophthalmus, Gesicht geschwollen, Atemnot, Herzklopfen immer unregelmässig.

1) In diesen 6 Fällen wurden die Bestimmungen nach Knapp titriert.



Status: Haut gedunsen, Fettpolster. Exophthalmus, Glanz der Kornea, Struma. Nach 100 g Dextrose im Urin nach 2 × 4 Std. Sacch. +. Ad Chirurgos zurück.

2. E. P., 57 Jahre. 28. 12. 1910 bis 25. 1. 1911.

Anamnese: Seit fünf Jahren Mattigkeit, Abmagerung, Herzklopfen und Atemnot, Exophthalmus, Schweisse und Husten. Oktober 1910 Hämoptoe, seitdem auch Hals dicker.

Status: Feuchte Haut, Exophthalmus, feuchter Glanz der Kornea, Kocher, Graefe, Möbius +. Geringe Struma. Tachykardie, Irregularitas perpetua, Cor nach links vergrössert. Beiderseits Spitzenaffektion.

Lymphozyten 33 pCt., HB. 60 pCt.

Nach 100 g Dextrose, 100 g Lävulose per os: 0 Sacch. im Urin.

3. E. M., 35 Jahre. 31. 1. bis 25. 2. 1912.

Anamnese: Seit 1 Jahr Herzklopfen, Hals dicker, Haarausfall, Exophthalmus, Zittern der Hände, Schweisse, Abmagerung.

Status: Tremor manuum, motorische Unruhe, Haut feucht, Tachykardie, systolisches Geräusch, Exophthalmus, Graefe, Möbius +, Struma, palpatorisches Schwirren.

Nach 200 g Dextrose per os: 0 Sacch. im Urin. Adrenalin-Mydriasis 0. Lymphozytose 35 pCt., Blutzucker 0,083 pCt. Ad Chirurgos.

4. H. M., 43 Jahre. 11. 1. bis 11. 2. 1911.

Anamnese: 1906 Hals dicker, Exophthalmus, Herzklopfen. Februar 1906 Kropf operiert (Prof. Göbell), darnach Besserung. Seit November 1910 zunehmendes Herzklopfen, Zittern, Mattigkeit, Durchfall. Seit 1 Jahr Menopause.

Status: Tachykardie, Blutdruck nach Riva-Rocci 150 mm, systolisches Mitralgeräusch, Exophthalmus, Graefe +, Möbius, Stellwag, Kocher —, harte Struma.

HB 50 pCt., Lymphozyten 58 pCt.

100 g Dextrose: 0 Sacch. Adrenalin-Mydriasis negativ.

5. M. Th., 14. 10. bis 19. 11. 1910.

Anamnese: Seit 4 Jahren Struma, seit Juli, August stärkere Zunahme, Herzklopfen. Schweisse, Abmagerung, Exophthalmus, Zittern.

Status: Feuchte Haut. Tachykardie, systolisches Mitralgeräusch. Exophthalmus, Glanz der Kornea, Graefe, Möbius, Stellwag, Kocher +. Harte Struma, Schwirren, systolisches Geräusch.

HB. 60 pCt., Erythrozyten 3,4 Millionen, Leukozyten 4100, Lymphozyten 39 pCt.

Nach 200 g Butter: 0 Fettstuhl, nach 100 g Dextrose und etwa 100 g Lävulose per os: 0 Sacch.

Röntgenbestrahlung.

II. Aufenthalt vom 13. 12. bis 21. 12. 1910: Struma weicher, geringer Exophthalmus, Lymphozyten 27 pCt., Blutzucker 0,10 pCt.; bei Entlassung 0,09 pCt.

III. Aufenthalt vom 18. 1. bis 27. 1. 1911: Gewichtszunahme, geringer Exophthalmus, Lymphozyten 25 pCt.

6. M. R., 24 Jahre. 30. 10. bis 8. 12. 1913.[1])

Anamnese: Anfang 1911 Durchfälle, Abmagerung, Appetitlosigkeit, Schweisse, Herzklopfen, Kopfschmerzen, allmählich Exophthalmus, Tremor. Hals nicht dick. Verschlimmerung bis Ostern 1912, dann Gewichtszunahme. Operation 19. 3. 1913. Nachher zunächst Besserung. Seit Juli Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Herzschmerzen, Herzklopfen usw. Psychische Depression. Gewichtszunahme.

Status: Adipositas, Exophthalmus, Graefe, Möbius, Kocher +, Stellwag —. Schilddrüse nicht palpabel, Blutdruck nach Riva-Rocci 150 mm, Dermographismus, systolisches Geräusch, Tachykardie, 27 pCt. Lymphozyten.

1) Fall 6—8 sind Erkrankungen der Schilddrüse mit gemischten Symptomen der Ueber- und Unterfunktion der Schilddrüse.



Blutzucker: 31. 10. 0,11 pCt.,
8. 11. 0,13 „ (nach 80 g Glukose: 0 Sacch. im Urin),
10. 11. 0,13 „ „ 200 g „ 0 „ „ „

Therapie: Thyreoidintabletten (Thymintabletten schlecht vertragen).

7. A. W., 38 Jahre. 1. bis 25. 9. 1913.

Anamnese: Seit 1 Jahr Druckgefühl am Halse, Herzklopfen, Durchfälle.

Status: Kleine weiche Struma. Gräfe, Kocher, Stellwag +, Möbius —. Tremor manuum 0, Tremor linguae +.

Lymphozyten 25,5 pCt., HB. 85 pCt., Erythrozyten 4,5 Mill., Leukozyten 9100, Blutzucker 0,119 pCt.

8. E. B., 22 Jahre. 2. 4. bis 7. 6. 1912.

Anamnese: Seit etwa einem Jahr Halsschwellung, Mattigkeit, Herzklopfen, Zittern der Hände, Aufregungen, Haarausfall, Schweisse.

Status: Starke Adipositas, Exophthalmus! Graefe, Kocher +, Stellwag —, Nystagmus. Struma pulsans, systolisches Geräusch, Tachykardie.

Nach 160 g Dextrose per os: 0 Sacch. Blutzucker 0,080 pCt., Lymphozyten 50 pCt.

9. F. W., 46 Jahre. 26. 9. bis 13. 11. 1910.

Anamnese: Seit 21 Jahren Basedowsymptome im Anschluss an Kindbettfieber, seit 5 Wochen Oedeme.

Status: Tachykardie, Irregularität, systolisches Herzgeräusch, Oedeme, Blutdruck 130 mm nach Riva-Rocci, Tremor. Struma pulsierend, systolisches Geräusch, feuchter Glanz der Kornea. Kocher, Stellwag, Möbius +, Graefe —.

Lymphozyten 27—30 pCt., HB. 95 pCt., Erythrozyten 4,2 Mill., Leukozyten 5800.

Auf 100 g Dextrose und 100 g Lävulose per os im Urin: + Sacch.

10. M. L., 15 Jahre. 2. 11. bis 3. 12. 1910.

Anamnese: Seit 5 Jahren Haarausfall, seit 2 Jahren Herzklopfen, Exophthalmus, Halsschmerzen, Schluckbeschwerden, Heiserkeit, Zittern der Hände, aufgeregt, Durchfälle, Schwitzen, Dickerwerden des Halses, Abmagerung, unregelmässige Menstruation.

Status: Exophthalmus. Kocher, Graefe +, Möbius, Stellwag —. Struma pulsierend, auskultatorisch Schwirren. Mitralgeräusch, Tachykardie, Lymphozytose 35 pCt., Tremor manuum.

Blutzucker 0,1082 pCt. (8. 11.), 0,0751 pCt. am Schluss der Behandlung.

Auf 100 g Dextrose und 100 g Lävulose im Urin: 0 Sacch.

11. A. Ch., 37 Jahre. 10. 11. 1910 bis 21. 2. 1911.

Anamnese: Seit Januar 1910 Erregbarkeit, Exophthalmus, Abmagerung, Zittern, Haarausfall, Herzklopfen, Schwellung der Beine.

Status: Exophthalmus, feuchter Glanz der Kornea. Graefe, Möbius, Stellwag, Kocher +. Tremor linguae und manuum. Struma, systolisches Schwirren, Tachykardie, systolisches Herzgeräusch, Blutdruck nach Riva-Rocci 160 mm, Lymphozytose 54 Cpt.

100 g Dextrose per os: 0 Sacch. im Urin. Auf Adrenalin ins Auge 0 Mydriasis.

In Chirurgische Klinik: März 1911 halbseitig strumektomiert.

12. F. B., 33 Jahre. Ambulanz. Leichter Basedow. (Kurve 2, Taf. XVI.)

Anamnese: Seit einem Jahr Schmerzen im Rücken und rechten Bein. Anfang Juni 1913 bemerkt, dass Hals dicker wurde, Schmerzen im Kopf, Blutandrang, Schweiss, Herzklopfen, Kurzatmigkeit, Haarausfall, Gewichtsabnahme, Menstruation unregelmässig. Erbrechen, besonders bei starken Kopfschmerzen (nicht halbseitig), Stimmung sehr depressiv.

Status: Weiche Struma, non pulsans, keine Geräusche, Halsumfang 31,2 bis 31,5 cm. Augen: Exophthalmus links = rechts, geringer feuchter Glanz der Kornea.

Kocher, Möbius, Gräfe, Stellwag —. Tremor manuum +. Cor 0, Puls 66 in Ruhe, Lymphozyten 28,3 pCt., Reflexsteigerung 0, Nachröten der Haut 0. Ischias dextr.

13. A. C., 20 Jahre. Basedow gravis![1]). (Kurve 3, Taf. XVI.)

Anamnese: Seit einem Jahr Zittern, Herzklopfen, Müdigkeit, Hitze, Schweiss, schlechter Schlaf, Augen vortretend, Haarausfall, Abmagerung, Anschwellung des Halses, Erbrechen.

Status: Exophthalmus ++, kleine harte Struma, non pulsans. Graefe, Stellwag, Möbius, Kocher +. Feuchte Haut, Dermographismus, Tremor. Tachykardie, erregte Herzaktion, Blutdruck nach Riva-Rocci 102 mm. Wassermann'sche Reaktion +. Lymphozytose 51 pCt.

14. Frau B. P., 42 Jahre. Ambulanz. Oper. Basedow. (Kurve 4, Taf. XVI.)

Anamnese: Am 23. 5. 1913 wegen Basedow operiert, anfangs nur wenig, seit Ende vorigen Jahres bedeutende Besserung, ist immer noch leicht erregt. Kann Haushalt leiten. Schwitzt viel, Herzklopfen.

Status (9. 6. 1913): Exophthalmus. Stellwag +. Tremor manuum, Tachykardie 120, Blutdruck nach Riva-Rocci 170 mm. Cor: Links hypertrophiert. Urin: Alb. +, Zylinder 0.

17. 3. 1914: Tremor +, Tachykardie 96, Halsumfang 33 cm. Keine deutliche Augensymptome. Lymphozyten 35 pCt.

B. Myxödem.

15. W. G., 55 Jahre. 20. 6. bis 11. 7. 1913. (Kurve 5, Taf. XVI.)

Anamnese: Früher Rippenfell- und Lungenentzündung. 8 Partus, 5 Kinder leben. 1 Sohn wegen Struma operiert. Seit 20 Jahren Menopause, seitdem zunehmende Fettsucht. Seit mehreren Jahren spröde Haut. Seit einem Jahr Schwäche, Kurzatmigkeit, Obstipation und Blutstühle. Seit 4 Tagen Schmerzen im Rücken und Gesäss.

Befund: Fettschwülste am Halse, Gesicht, Supraklavikulargruben. Enge Lidspalten. Augenbrauen und Pubes dürftig, Achselbehaarung fehlt. Thyreoidea nicht palpabel. Haut trocken, dick. An Unterarmen schuppend. Cor nach links verbreitert, systolisches Geräuach. Blutdruck 177 mm nach Riva-Rocci. Leber vergrössert. Beiderseits Ischias. Urin: Albumen und Zylinder. Stuhl: But ++, leicht fieberhafte Temperaturen.

Therapie: Unter Thyreoideatabletten und magerer Kost starke Entfettung.

24. 2. bis 18. 4. 1914 wegen Atemnot und Magenschmerzen, Stuhlbeschwerden. Hat an Gewicht zugenommen. Im Stuhl Blut und Eiter.

28.—30. 4. 1914. Peritonitis, ausgehend vom hochsitzenden Rektumkarzinom. Exitus.

16. Lehrer L., 57 Jahre. Ambulanz. Myxödem. (Kurve 6, Taf. XVI.)

Anamnese: Ist seit 1905 in ambulanter Behandlung der Klinik. Litt vor einem Jahr an zunehmender Gedächtnisschwäche, Denken fiel schwer, langsamere schwerfällige Sprache, nicht mehr so lebhaft. Musste sich pensionieren lassen. Psychisch: Stimmung normal. Keine Kinder. Seitdem in Behandlung, Beschwerden sehr gebessert.

Status: Gesicht gedunsen, Haut verdickt, trocken, etwas schilfernd. Nase dick, breit. Schilddrüse nicht palpabel. Lymphozyten 30 pCt. Leber vergrössert. Blutdruck nach Riva-Rocci 165 mm. Gedächtnis leidlich, Denkfähigkeit gegenüber früher gebessert. Genitalien o. B.

Therapie: Thyreoideapräparate.

1) Intravenöse Infusion war wegen der Aufregung des Kranken unmöglich.

17. W. P., 42 Jahre. Myxödem (Psoriasis). 11.—13.2.1914. (Kurve 7, Taf. XVI; Kurve 8, Taf. XVII.)

Anamnese: Letzter Klinikaufenthalt November 1913. Nimmt seitdem dauernd Thyreoideapräparate. Gutes Befinden. Kein Haarausfall mehr. Gewicht etwas abgenommen. Kein Herzklopfen.

Status: Starrer Gesichtsausdruck. Haut trocken, derb, nicht schuppend. Breite Hautfalten an der Stirn. Schilddrüse nicht palpabel. Organe 0. Lymphozyten 40 pCt. Gewicht 56,5 kg.

18. A. M., 41 Jahre. Ambulanz. 6. 2. 1914. (Kurve 8, Taf. XVI.)

Anamnese: Kommt wegen zunehmender Gewichtszunahme, Mattigkeit und Herzklopfens.

Status: Thyreoidea nicht palpabel. Fettsucht. Derbe, trockene Haut. Wassermann —. Organe 0. Lymphozyten 21 pCt.

Die folgende Tabelle 3 gibt eine Uebersicht der Resultate.

Tabelle 3.

Nummer	Diagnose	Blutzucker	Toleranz gegen		Blutzucker nach Behandlung	Blutzucker nach D.-Aufnahme	Bemerkungen
		pCt.	D.	L.	pCt.	pCt.	
1	Basedow	0,092	—	—	0,094	—	Röntgen
2	„	0,100	—	—	0,083	—	Röntgen
3	„	0 087	—	—	—	—	
4	„	0,082	—	—	—	—	
5	„	0,084	—	—	—	—	
6	„	0,108	—	—	0,075	—	Röntgen
7	„	0,075	—	—	—	0,083	5 Std. n. 200 g D
8	„	—	100 g : Glyk.	—	—	—	
9	„	—	100 g : 0	100 g : 0	—	—	
10	„	0,083	200 g : 0	—	—	—	
11	„	—	100 g : 0	—	—	—	
12	„	0,100	100 g : 0	100 g : 0	0,090	—	Kein Fettstuhl
13	Basedow + Myxödem	0,110	200 g : 0	—	0,13	—	
14	„ + „	0,119	—	—	—	—	
15	„ + „	0,089	160 g : 0	—	—	—	
16	Basedow	—	100 g : 0	100 g : 0	—	—	
17	„	0,108	100 g : 0	100 g : 0	0,075	—	
18	„	—	100 g : 0	—	—	—	
19	Myxödem	0,094	300 g : 0	—	—	0,086	Nach 300 g D.
20	„	0,198	—	—	—	—	

Betrachtet man die Zahlen, die sich bei den Untersuchungen von Schilddrüsenerkrankungen ergeben haben, so ergibt sich, dass die Nüchternwerte nur in wenigen Fällen etwas erhöht sind, und zwar bei den Basedowkranken am wenigsten und selten, bei Menschen mit gemischten Symptomen von Basedow und Myxödem etwas konstanter und bei reinem Myxödem durchweg erhöhte Werte bis zu dem ganz aus der Reihe fallenden Wert von 0,198 pCt. Die Toleranzproben mit Dextrose und Lävulose ergaben bei Basedow keine Glykosurie nach 100 g, bei Myxödem einmal eine Toleranz von 300 g Glykose. Die Zahlen der Untersuchungen nach Abschluss der klinischen Behandlung zeigen, dass ein Unterschied gegenüber der Aufnahme nicht besteht, auch nicht nach monatelanger Dauer oder nach intensiver Röntgentherapie.

Wie aus der Assimilationskurve des Gesunden hervorgeht, wechselt die Höhe des Maximalwertes und die Dauer der Zeit bis zur Rückkehr zum Anfangswert nach der Menge des aufgenommenen Zuckers per os beträchtlich und auch die Geschwindigkeit der Zufuhr muss berücksichtigt werden. Bei den untersuchten Basedowkranken ist der Verlauf der Kurve im grossen und ganzen der gleiche, vielleicht die zeitliche Ausdehnung etwas gestreckter. Die konsekutive Glykosurie ist nicht von der beim Gesunden unterschieden, wenn naturgemäss kleine Zahlendifferenzen ausser Betracht bleiben. Bei der intravenösen Infusion finden sich deutlich erhöhte Maximalwerte und etwas verzögerter Abfall, ferner ähnliche Zuckerzahlen im Urin. — Beim Myxödem ist eine zeitliche Streckung des Verlaufs unverkennbar und die Glykosurie fehlt ganz bei der oralen Form der Verabreichung. Nach intravenöser Infusion liegt der Kurvengipfel teils höher, teils niedriger als in den Vergleichszahlen, die Form der Kurve ist fast wie in der Norm und auch die Glykosurie zeigt nichts besonderes.

Als bemerkenswertes Ergebnis wäre also zu verzeichnen, dass der Myxödemkranke per os aufgenommenen Zucker langsamer aus der Blutbahn wegschafft als der Gesunde. Im Uebrigen sind durchgreifende Unterschiede zwischen Gesunden und Schilddrüsenerkrankten von uns nicht gefunden worden. Zufolge unseren Ausführungen, die wir eingangs machten, kann man also aus den früheren Untersuchungen anderer und auch aus einem Teil unserer eigenen Untersuchungen keine bindenden Schlüsse ziehen; man muss den Verlauf der Blutzuckerkurve kennen; über die Bedeutung der intravenösen Infusion werden wir am Schluss zu reden haben.

II. Erkrankungen anderer innersekretorischer Drüsen.

C. Addisonerkrankungen.

19. E. H., 36 Jahre. 15. 5. bis 24. 5. 1913.

Anamnese: Seit $1/2$ Jahr Mattigkeit, Erbrechen, unregelmässiger Stuhlgang.

Status: Typische Pigmentierung der Haut und Schleimhäute. Adynamie. Blutdruck 75—61 mm nach Riva-Rocci. HB. 100. Erythrozyten 4 Mill., Leukozyten 10800. Wassermann 0. Pirquet 0. Anazidität, Magenschmerzen, Erbrechen.

Blutzucker: 0,0885 pCt.

Autopsie: Sehr starke entzündliche Atrophie beider Nebennieren, besonders links. Braune Atrophie des Cor, Leber, Ovarien, Lungenödem.

20. H. M., 39 Jahre. 8. 5. bis 17. 5. 1913.

Anamnese: 1902 Pleuritis, 1903 Erkrankung des linken Fussgelenkes. Seit 5 Monaten magenleidend, Erbrechen, Aufstossen, Abnahme des Gewichts, der Kräfte, Schwindel, Kopfschmerz, Braunfärbung.

Status: Typische Braunfärbung der Haut und der Schleimhäute. Blutdruck 85—45 nach Riva-Rocci. Links alte Schwarte. Pirquet, Desmoid —.

Blutzucker: 0,082 pCt.

Autopsie: Käsige Tuberkulose der Nebennieren, Retroperitoneal- und Mesenterialdrüsen, Apex links und Schwarte links. Residuen von Peritonitis, Milzschwellung, Tuberkulose des linken Fussgelenkes. Hyperämie der Nieren.

21. A. N., 39 Jahre. 19. 2. bis 26. 3. (Kurve 9, Taf. XVII.)

Anamnese: Ein Bruder lange lungenkrank, sonst hereditär 0, ein Kind lebt, ein Kind an Lungenentzündung gestorben. Seit drei Jahren Durchfälle, deswegen aber



schon 1911/12 in der Klinik. Seit acht Tagen Verschlimmerung, Schmerzen im Leib, Mattigkeit.

Status: Braune Hautfarbe (seit 8 Jahren), besonders in Axilla und Inguinalgegend, wenig der Schleimhäute. Lungen 0. Blutdruck 98 bis 105 bis 85 mm nach Riva-Rocci. Stuhl: dünnflüssig, grau, stinkend. Serumplatte angedaut. Probefrühstück HCl 0. Pirquet 0. Wassermann —. Lymphozyten 28 pCt.

Nach 1 mg Adrenalin geringe Pulsverlangsamung, Blutdruckanstieg, 0 Sacch.

22. C. T., 57 Jahre. 27. 3. bis 11. 4. (Kurve 10, Taf. XVII.)

Anamnese: Ein Kind an Tuberkulose gestorben, in Aszendenz 0 Heredität. Zweimal Lungenentzündung. Weihnachten 1913 wegen Magenbeschwerden 5 Wochen zu Bett. Seitdem unabhängig von Nahrungsaufnahme Magenschmerzen. In den letzten Tagen zweimal heftiges Erbrechen, Fieber. Schon seit Jahren Braunfärbung der Haut, seit etwa 3—4 Jahren weisse Flecken an Händen und Hals.

D. Verschiedene innersekretorische Störungen.

23. W. R., 14 Jahre. Dystrophia adiposo-genitalis[1]). (Kurve 12, Taf. XVII.)

24. J. L., 30 Jahre. Pankreasinsuffizienz. 16. 3. bis 30. 3. 1914. (Kurve 18, Taf. XVIII.)

Anamnese: Seit 3 Wochen Leib- und Rückenschmerzen, Durchfälle, Mattigkeit, schlechter Appetit.

Status: Schlechter Ernährungszustand. Organe 0. Durchfälle. Fettstühle. Blut 0. Schlecht'sche Probe: Kaum verdaut. Probefrühstück: HCl 6, G. A. 9.

Auf Pankreatin promptes Schwinden der Beschwerden.

25. M. H., 55 Jahre. Akromegalie. 7. 11. 1913 bis 3. 4. 1914. (Kurve 13, Taf. XVII.)

Anamnese: Seit $1/2$ Jahr psychische Veränderungen, seit 2 Jahren Menopause. Dicke Lippen, Nase, gröbere Gesichtszüge.

Status: Grobe Gesichtszüge, starke Gesichtsbehaarung, breiter Mund, Lippen, Nase. Mikroplasie. Plumpe Finger und Zehen. Tremor: Kopf und Hände. Polyurie. Glykosurie, Polydipsie, Azeton 0. Im Stuhl Sanguis + +. Nach Probefrühstück HCl 44, G. A. 62. Blutzucker 0,097 pCt. Lymphozyten 13 pCt., am Ende der Behandlung 29 pCt. Augen 0. Lumbalpunktion 135 mm H_2O. Wassermann —. Zystopyelitis mit häufigem Fieberanstieg.

Weinerliches, stupides Wesen. Schläft anfangs viel.

26. Chr. B., 45 Jahre. Akromegalie. 26.—27. 9. 1913.

Anamnese: Seit 20 Jahren Zunahme der Grösse der Hände, Füsse und Nase, seit letztem Partus vor 6 Jahren Hals rechts stark angeschwollen. Behaarung des Leibes und der Beine zugenommen. Schwitzt viel. Durstgefühl, weint viel, Klopfen im Kopf.

Status: Starke Hautbehaarung, Schädel plump. Röntgen: Sella turcica vertieft. Extremitäten und Nase sehr stark und breit, weiche nicht pulsierende Struma. Rechter Apex suspekt. Psychisch deprimiert. Wassermann —.

Blutzucker vor 200 g Dextrose	. . . . . .	0,113 pCt.
„ nach 200 g „	. . . . . .	0,292 „

Urin: 2 Std. Nylander 0, 4 Std. Nylander +, 6 Std. Nylander 0.

27. P. W. Operierte Akromegalie[1]). (Kurve 11, Taf. XVII.)

28. G. K., 46 Jahre. Polyglanduläre Erkrankung. (Kurve 14, Taf. XVIII.)

Anamnese: Familiärer Riesenwuchs (Vater und Geschwister). Am 1. 9. 1913 Kopf- und Rückentrauma, seitdem Schmerzen im Hinterkopf und Gliedern, Schwellung

1) Krankenblatt nicht mehr auffindbar.

der Knöchel, Mattigkeit, Haarausfall, starkes Schwitzen, verheiratet, vor 11 Jahren ein Kind, gestorben.

Status: 1,92 m gross. Schädel druck- und klopfempfindlich, grobe Gesichtszüge, stark vorspringende Bogen, tiefliegende Augen, Muskulatur äusserst schlaff. Haut etwas teigig und trocken (myxödematös). Fehlen der Behaarung an Genitalien und Achselhöhlen.

29. E. W., 29 Jahre. Neurasthenie, Hypophysenerkrankung. 7. 3. bis 3. 4. 1914. (Kurve 15, Taf. XVIII.)

Anamnese: Seit $1/2$ Jahr verheiratet. Seit Mitte 1913 Zucken und Kribbeln (Ameisenlaufen) in Augenlidern, Schmerzen in Stirn und Schläfen, Beklemmungen, Kribbeln und Zucken im linken Bein.

Status: Schädel dolichozephal, Stirn vorgewölbt, Scheitel breit auseinandergehend (Hydrozephalus). Organe 0. Grosse Hände, Füsse. Lebhafte Reflexe. Dermographismus. Wassermann-Reaktion im Blut und Liquor —. Lumbaldruck: 1. 170 mm H_2O, 2. 135 mm H_2O. Augen 0, Gehör für tiefe Töne herabgesetzt, sonst 0. Lymphozyten 33 pCt. Röntgenschädel normal.

30. E. B., 25 Jahre. Myxödem, Akromegalie. 16.—18. 1914. (Kurve 16, Taf. XVIII.)

Anamnese: Vor 6 Jahren Herzbeschwerden, desgleichen Anfang Februar 1914. Familiär 0. Wegen Fistel in der Chirurgischen Klinik.

Status: Reichliches Fettpolster. Pastöses Aussehen. Haut verdickt, trocken. Mangelhafte Behaarung der Axilla, Pubes, Augenbrauen. Gesichtsausdruck stupide. Psychisch: Langsam antwortend, macht etwas stumpfen Eindruck. Mund ständig offen. Schädel: Grobe Form, stark vorspringende Backenknochen, enge Lidspalten, Nase, auffallend wulstige Lippen. Thyreoidea nicht palpabel. Cor: Systolisches Geräusch, am lautesten über Pulmonalis. Angedeutete Hohlfussbildung. Hgl. 30 pCt., 3,3 Mill. Erythrozyten, Lymphozyten 46,9 pCt.

31. A. D., 35 Jahre. Adipositas, Nephritis. 18.—28. 3. 1914. (Kurve 17, Taf. XVIII.)

Anamnese: 6 Partus. Menses regelmässig. Hereditär 0. Letzter Partus 1913. Soll wegen Nabelhernie operiert werden, doch zuvor Entfettung!

Status: Starkes Fettpolster. Gewicht 89,5 bis 87,7 kg. Organe 0. Nabelhernie. Mammae noch in Laktation. Urin: Albumen und Zylinder.

E. Renaler Diabetes.

32. H. Renaler Diabetes. (Kurve 19, Taf. XVIII.)

Es ist der gleiche Kranke, über den der eine von uns (Weiland) im Deutschen Arch. f. klin. Med., Bd. 102, früher ausführlich berichtet hat. Der Verlauf ist gutartig geblieben und entspricht in allem den Anforderungen, die an die Diagnose des renalen Diabetes gestellt werden.

Durch die im jetzigen Krieg gegebene Unmöglichkeit, unsere Untersuchungen an entsprechenden Fällen fortzusetzen, sind wir in die Notlage versetzt, unsere Arbeit abzuschliessen, ohne eine genügend grosse Untersuchungsreihe aufweisen zu können; ferner fehlen uns zu einigen Fällen die Krankenblätter, die wir nicht mehr beschaffen können. Wir fassen deshalb unsere Resultate der verschiedenen Beobachtungen in Form einer Uebersichtstabelle (Tabelle 4) zusammen und behalten uns vor, ihre Resultate zu geeigneter Zeit in anderem Zusammenhang zu besprechen.



Tabelle 4.

Name	Diagnose	Traubenzucker per os					Traubenzucker-Infusion				
		g D.	Blutzucker norm.	Blutzucker max.	Verlauf	Urin g	g D.	Blutzucker norm	Blutzucker max.	Verlauf	Urin g
E. H.	Addison	—	0,088[1]	—	—	—	—	—	—	—	—
H. M.	"	—	0,082[1]	—	—	—	—	—	—	—	—
A. N.	"	200	0,125	0,213	$1\frac{1}{2}$ Std. 0,115	Nyland. 0	5.1	0,109	0.458	1 Std. 0,108	4,09
C. T.	"	200	0,104	0,223	1 " 0,095	" 0	5,3	0,083	0,277	1 " 0,080	1,65
M. H.	Akromegalie	200	0,107	0,194	3 " 0,195	" 0	4,3	0,105	0,269	$1\frac{3}{4}$ " 0,112	0
C. B.	"	200	0,113	0,292	—	" +	—	—	—	—	—
W. R.	Dystrophia adiposogenitalis	200	0,094	0,211	$2\frac{1}{2}$ " 0,092	" +	51,3	0,126	0,541	$1\frac{1}{2}$ " 0,188	10,15
P. W.	Oper. Akromegalie .	200	0,099	0,149	$\frac{3}{4}$ " 0,099	" 0	51,3	0,092	0,243	35 Min. 0,095	2,3
W.	Komb. Hypophysen	200	0,065	0,110	$\frac{1}{2}$ " 0,063	" 0	54,0	0,085	0,346	1 Std. 0,086	0
B.	Akromeg. + Myxöd.	200	0,088	0,229	1 " 0,109	" 0	50,2	0,079	0,260	1 " 0,087	0,49
K.	Polygland. Erkrank.	300	0,114	0,279	2 " 0,203	" 0	54,0	0,138	0,318	$\frac{3}{4}$ " 0,083	1,82
Li.	Pankreasinsuffizienz	300	0,078	0,111	50 Min. 0,067	" 0	51,3	0,095	0,388	$\frac{1}{2}$ " 0,072	3,34
D.	Adipositas	200	0,067	0,175	2 Std. 0,149	" 0	51,3	0,076	0,326	1 " 0,079	3,16
H.	Renaler Diabetes . .	200	0,060	0,147	2 " 0,062	vor 0,74 nach 0,83	51,3	0,068	0,364	$\frac{3}{4}$ " 0,066	7,69
P.	Myxödem, Psoriasis	200	0,080	0,156	$2\frac{1}{2}$ " 0,119	Nyland. 0	43,2	—	0,275	$\frac{1}{2}$ " 0,077	1,87
M.	Myxödem	150	0,116	0,232	2 " 0,111	" 0	50,2	0,112	0,347	$1\frac{1}{2}$ " 0,093	2,97
B.	" (akromegale Symptome)	200	0,097	0,229	1 " 0,109	" 0	50,2	0,085	0,26	1 " 0,087	0,49
L.	—	250	3,100	0,190	$2\frac{1}{4}$ " 0,124	1,1	54	0,114	0,339	$1\frac{1}{4}$ " 0,097	0,75
G.	Myxödem	150	0,127	0,205	$2\frac{1}{2}$ " 0,147	Nyland. 0	—	—	—	—	—
C.	Basedow	100	0,068	0,147	2 " 0,069	0,19	—	--	—	—	—
P.	"	200	0,070	0,220	$1\frac{1}{2}$ " 0,112	2,75	54	—	0,334	50 Min. 0,091	5,63
B.	"	200	0,080	0,226	$1\frac{1}{2}$ " 0,12	Nyland. 0	51,8	0,10	0,386	90 " 0,096	4,95

1) Nur nüchtern untersucht.



IX.

Aus der medizinischen Klinik in Giessen (Prof. F. Voit) und dem Grossh. balneologischen Institut zu Bad Nauheim.

Ueber den photographisch registrierten Venenpuls.

Von

Prof. Dr. **A. Weber,**

Oberarzt der medizinischen Klinik.

(Mit 10 Kurven im Text.)

R. Ohm[1]) hat ein Verfahren zur photographischen Registrierung des Venenpulses ausgearbeitet, bei dem die Bewegungen der Vene auf einen zweiarmigen mit einem kleinen Spiegel armierten Hebel übertragen werden. Der Spiegel reflektiert ein schmales Strahlenbündel intensiven Lichtes; dieses Strahlenbündel zeichnet die Bewegungen des Spiegels und damit auch der Vene in vergrössertem Massstabe auf photographisches Papier. Die grossen Vorteile dieses Verfahrens bestehen in der Gewichtslosigkeit des Lichthebels, in dem Fortfall von jeglichem Pelotten- oder Trichterdruck, durch den die kompressible Vene leicht zusammengedrückt werden kann, und schliesslich in der bei weitem grösseren Empfindlichkeit, infolge deren man noch deutliche Kurven bekommt, wo die alten Methoden versagten. Ohm hat neben dem Venenpuls in der Regel noch die Herztöne verzeichnet. Das ist ein grosser Fortschritt, denn die Herztöne geben uns exakt Anfang und Ende der Systole an[2]). Dadurch, dass man diese bestimmten Zeitmarken hat, ist die Deutung der oft verwickelten Venenkurve sehr viel leichter und sicherer, als dies ehedem möglich war.

Ohm hat für die drei Hauptwellen des Venenpulses Bezeichnungen wieder eingeführt, die D. Gerhardt[3]) vor fast 20 Jahren angegeben hatte, die aber nicht in Gebrauch gekommen waren. So wenig angenehm es auch zunächst berühren mag, wenn die so wie so schon heillose Verwirrung in der Nomenklatur des Venenpulses noch durch eine weitere vermehrt wird, so glaube ich doch die allgemeine Annahme der Gerhardt-Ohm'schen Bezeichnungen für die drei Hauptwellen nur empfehlen zu können, denn sie sind prägnant und orientieren sofort über die zeitliche Stellung der einzelnen Wellen zur Herzrevolution.

Der z. Zt. in Deutschland am meisten gebräuchlichen Nomenklatur nach Hering-Rihl kann man vorwerfen, dass sie viel zu kompliziert ist. Ich halte es für einn Fehler, wenn für jedes Spezialgebiet eine eigene verwickelte Nomenklatur geschaffen wird. Dadurch wird nur der verderblichen Zerklüftung unserer Wissenschaft Vorschub geleistet, denn wenn jedes Einzelgebiet seine eigene Sprache hat, in die sich der

1) Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1912. Bd. 11. — Deutsche med. Wochenschrift. 1912. Nr. 48. — Zentralbl. f. Herz- u. Gefässkrankh. Jahrg. V. H. 7.

2) A. Weber, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1912. Bd. 105.

3) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894. Bd. 34.



Fernerstehende erst einarbeiten muss, so werden eben viele bei der heutigen Ueberfülle des Stoffes, der sich ihnen in dem medizinischen Blätterwald bietet, auf die Bekanntschaft mit solchen Neuerrungenschaften verzichten. Es bleibt dann nur ein kleiner Kreis, der sich besonders für das betreffende Gebiet interessiert, der dann aber so viel Zeit dafür opfern muss, dass andere Fächer zu kurz kommen. Das Wissen jedes Einzelnen würde viel ausgedehnter sein können, wenn die Autoren ihre Arbeiten so abfassen wollten, als wären sie für Leser bestimmt, deren Gedächtnis von jedem irgend entbehrlichen Ballast verschont werden muss.

Ohm unterscheidet:

1. eine präsystolische,
2. „ systolische,
3. „ diastolische Welle.

Die erste Welle fällt mit der Präsystole der Kammern zusammen, die zweite mit der Systole und die dritte mit der Diastole. Ueber die Entstehungsweise der einzelnen Wellen braucht diese Bezeichnung nichts auszusagen.

Rautenberg[1]) hat die Beweiskraft der Ohm'schen Kurven angezweifelt, weil die Herztöne mit einem anderen Verfahren dargestellt seien, als der Venenpuls. Rautenberg meint, die Herztonübertragung arbeite langsamer, als die Lichtbewegung des die Venenpulsation aufschreibenden Apparates, so dass die Herztöne gegenüber der Venenkurve verspätet registriert würden. Dieser Einwand ist hinfällig. Die den Herztönen entsprechenden Erschütterungen werden durch Lufttransmission auf die Spiegelkapsel übertragen; das geschieht also mit Schallgeschwindigkeit, d. i. 340 m pro Sekunde. Angenommen, der Schlauch zwischen Herztonrezeptor und Spiegelkapsel habe eine Länge von 60 cm, so beträgt die Leitungszeit in diesem Schlauchstück $^1/_{566}$ Sekunde, das ist eine Zeit, die bei einer Geschwindigkeit der Kymographiontrommel von 5 bis 10 cm pro Sekunde (wie sie für Pulszeichnung in Betracht kommt) keine Rolle spielt. Eine Verzögerung an der Aufnahme- oder Sendekapsel für die Herztonzeichnung kommt erst recht nicht in Frage. Neuerdings hat Ohm[2]) auch eine Kurve veröffentlicht, die beweist, dass die beiden Apparate einen gleichzeitig empfangenen Impuls auch gleichzeitig registrieren. Ueberdies bekommt man genau die gleichen Resultate wie Ohm, wenn man Herztöne und Venenpuls nach derselben Methode registriert.

Ich habe seit 5 Jahren den Venenpuls photographisch gezeichnet, anfangs genau nach dem Verfahren von Ohm, später — etwa seit 3 Jahren — mit einem System, bestehend aus: 1. einer kleinen Marey-schen Kapsel (2 cm Durchmesser, mit in Glyzerin konserviertem Hundemesenterium überspannt[3]) und kleiner Pelotte aus Kork), 2. 40 cm langem Gummischlauch, 3. Frank'scher Herztonkapsel.

Wurde die Pelotte der Empfangskapsel durch einen momentanen Impuls aus der Gleichgewichtslage gebracht, so vollführte der Spiegel der Herztonkapsel 60 Schwingungen in der Sekunde. Die Empfangskapsel wird der Haut in der Gegend des Bulbus jugularis soweit genähert, dass die Pelotte auch beim Abschwellen der Vene mit der Haut in sicherem Kontakt bleibt. Die federnde Kraft, die den Kontakt erhält, ist der elastische Druck der Mesenterialmembran. Dieser Druck kann niemals so gross werden, dass die Vene dadurch zugedrückt wird, wenn nicht

1) Rautenberg, Deutsche med. Wochenschr. 1913. S. 1033.
2) R. Ohm, Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 31.
3) A. Weber, Münch. med. Wochenschr. 1912. S. 815.



die Pelotte zu stark auf die Vene gedrückt wird, denn die Mesenterialmembran ist viel nachgiebiger als die menschliche Haut.

Die Venenpulsregistrierung ist mit diesem Apparat denkbar einfach und dabei ist die Methode so empfindlich, dass es fast bei allen Menschen gelingt, den Venenpuls zu zeichnen; erforderlich ist nur eine annähernd horizontale Lage des Patienten. Bei Hunderten von Aufnahmen hat mich bis jetzt die Methode nur in wenig Fällen von stark pulsierender Karotis (bei Aorteninsuffizienz und bei manchen Fällen von Basedow'scher Krankheit) im Stich gelassen. Die gleichzeitige Aufnahme von Herztönen und Venenpuls wird mit seltenen Ausnahmen die lästige Aufnahme des Vorhofpulses nach Rautenberg überflüssig machen. Sehr oft nehme ich gleichzeitig noch das Elektrokardiogramm auf, das bei Irregularitäten die Kurvendeutung erleichtert.

Durch ein vor dem Kymographion rotierendes Speichenrad, das alle Lichthebel gleichzeitig und in bestimmten Intervallen abdeckt, wird ein Ordinatensystem in die Kurve hinein photographiert und ausserdem jederzeit für den Beschauer der Kurve eine Kontrolle darüber ermöglicht, ob alle Lichthebel senkrecht übereinander stehen, d. h. gleichzeitige Punkte in den verschiedenen Kurven auch in einer Vertikalen stehen. Das ist gegenüber allen polygraphischen, auf berusstem Papier geschriebenen Kurven ein ganz ausserordentlicher Vorteil, bei denen die Ausrichtung der Schreibhebel während der Aufnahme verloren gehen kann, dadurch, dass ein Schreibhebel am Papier etwas hängen bleibt. Rechnet man dann noch die grössere Filmgeschwindigkeit, mit der man photographische Pulskurven zeichnen kann, die stärkere Vergrösserung und vor allem die einwandfreie Wiedergabe der Druck- und Volumschwankungen durch den Lichthebel hinzu — ein Vorteil, der durch die alten Apparate überhaupt nicht zu erreichen ist —, so muss es auffallen, dass die photographische Pulsschreibung so langsam Eingang in die Praxis findet.

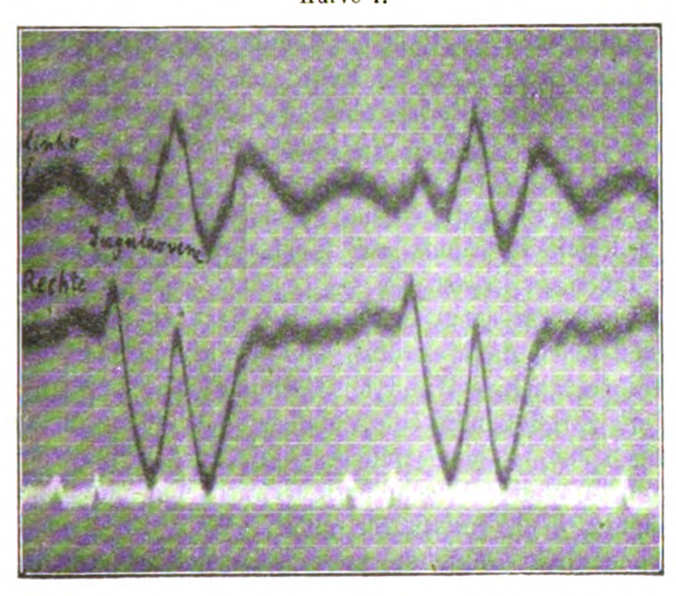
Vor 2 Jahren veröffentlichten Veiel und Kapff[1]) Studien über den Venenpuls, den sie photographisch registrierten. Als Rezeptor diente ihnen eine kleine Kapsel, die „mit Heftpflaster an Schlüsselbein und Schultermuskulatur befestigt und durch einen möglichst kurzen und dickwandigen Schlauch mit der Frank'schen Kapsel verbunden wurde." Bei einer derartigen Technik sind Entstellungen der Kurve sehr leicht möglich. Zunächst ist es bei der Heftpflasterbefestigung des Rezeptors schwer, einen zu starken Druck auf die Vene, der unbedingt zu Entstellungen der Kurve führt, zu vermeiden; dann aber gerät der Rezeptor leicht in schaukelnde Bewegung, die sich dem Schlauch und der Spiegelkapsel mitteilen und so Wellen in der Pulskurve vortäuschen, die tatsächlich nicht darin vorkommen. Die Kurven von Veiel und Kapff zeigen einen viel unruhigeren Verlauf, als die von Ohm und mir, weil sich zahlreiche kleine Erhebungen den Hauptwellen aufsetzen. Diese Unruhe ist jedenfalls nur eine Folge der Technik. Einige Widersprüche in den Ergebnissen von Veiel und Kapff zu denen von Ohm und mir erklären sich wohl durch die Verschiedenheit der Technik.

1) Veiel und Kapff, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1914. Bd. 113. S. 494.



Für die Auffassung des Venenpulses ist lange Zeit ausschliesslich und auch jetzt noch für die Mehrzahl der Forscher die Lehre von Frédéricq massgebend gewesen, nach welcher der Venenpuls durch die fortgeleiteten Druckschwankungen des Vorhofs zustande kommt. In neuester Zeit hat ganz besonders Ohm diesen Standpunkt vertreten. Er sieht in der Jugularvene ein die Druckschwankungen des rechten Vorhofs getreu aufzeichnendes Manometer. Auch Edens steht offenbar auf dem gleichen Standpunkt, wenn er sich auch nicht mit der gleichen Bestimmtheit wie Ohm ausdrückt. Rihl[1]), der nebeneinander mit dem in die Vene eingeführten Manometer und dem auf die uneröffnete Vene aufgesetzten Trichter gezeichnete Kurven bringt, unterscheidet gar nicht die prinzipiell verschiedenen Funktionen der Venen, die er mit den beiden Methoden feststellt. Demgegenüber sieht Wenckebach[2]) im Venenpuls

Kurve 1.



„nicht den Ausdruck des Venendrucks, sondern den Ausdruck der Füllung der Vene, also eine Volumkurve.“ Er vergleicht „den Blutstrom in den Halsvenen mit einem schnell fliessenden Bach in engem Flussbett. Jede Hemmung des Abflusses unterhalb der Beobachtungsstelle verursacht ein rasches Ansteigen des Wasserspiegels, jeder vermehrte Abfluss ein Sinken desselben.“

Wie stimmen nun die Ergebnisse der experimentellen Forschung und der klinischen Beobachtung zu den beiden Auffassungen?

Wäre der Jugularvenenpuls einfach durch Fortleitung der Vorhofsdruckschwankungen entstanden, so müsste er auf der rechten und linken Seite gleich sein, das ist aber, wie ich mich im Hundeexperiment überzeugt habe, durchaus nicht immer der Fall (s. Kurve 1). Auch die experimentell sehr leicht zu demonstrierende Tatsache, dass der Venenpuls bei

1) Rihl, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1909. Bd. 6. S. 619.

2) Wenckebach, Die unregelmässige Herzaktion usw. Engelmann's Verl. 1914.

kräftiger Inspiration vollkommen erlischt, ist ganz unvereinbar mit der Auffassung, der Venenpuls spiegele die Vorhofsdruckschwankungen wieder. Denn bei der Inspiration kollabieren nicht etwa die Venen im Thorax vollkommen, so dass die Verbindung zwischen Vorhof und Jugularis unterbrochen wäre, sonst müssten die Jugularvenen anschwellen.

Rautenberg[1]) und Edens[2]) haben gefunden, dass die einzelnen Wellen des Vorhofspulses in der Jugularvene mit verschieden grosser Verspätung anlangen. Unter der Voraussetzung, dass die Druckschwankungen in beiden Vorhöfen einander entsprechen und unter der weiteren tatsächlich nicht erfüllten Voraussetzung, dass die Aufnahmetechnik bei den genannten Forschern einwandsfrei war[3]), würde ihre Feststellung den Beweis liefern, dass der Jugularvenenpuls nicht eine einfache Fortleitung der Vorhofsdruckschwankungen ist, sonst müssten alle Erhebungen der Vorhofskurve mit derselben Verspätung in der Vene erscheinen.

In Fig. 1 seiner II. Mitteilung über Pulsstudien[4]) gibt Edens eine gleichzeitige Aufnahme vom Puls der Jugularvene und des linken Vorhofs wieder. Hier fällt auf, dass die Vene eine brüsk ansteigende Vorhofswelle zeigt, während der Vorhofspuls selbst zur entsprechenden Zeit nur allmählich ansteigt. Wäre der Venenpuls vom Vorhof direkt fortgeleitet, so könnte er nicht steilere Wellen haben, sondern nur flachere.

Die genannten Erwägungen und Tatsachen zwingen dazu, die Vorstellung, der Jugularvenenpuls sei nichts anderes als der fortgeleitete Vorhofspuls, fallen zu lassen.

Wenn wir uns vergegenwärtigen, dass das Venenblut in den grossen Gefässstämmen rasch dahin strömt, und weiterhin, dass die Venen eine sehr dehnbare nachgiebige Wand besitzen und in der Regel nicht bis zur vollen Rundung straff gefüllt sind, sondern mehr oder weniger schlaff und platt erscheinen, so ist ohne weiteres klar, dass jede Strombehinderung zu einer vom Hindernis rasch peripherwärts fortschreitenden Stauung, d. h. Ausdehnung der Vene führen muss. Wäre die Nachgiebigkeit der Venenwand unendlich gross, so würde eine Volumsvermehrung des Gefässes ohne Druckerhöhung vor sich gehen. Die Nachgiebigkeit hat nun zwar ihre Grenzen, ist aber doch sehr gross, daher wird das Volumen stark wachsen können, ohne dass der Druck in gleichem Masse ansteigt. Man ist demnach nicht berechtigt, aus Kaliberänderungen der Jugularvene auf genau entsprechende Druckänderungen in ihr und erst recht nicht im rechten Vorhof Schlüsse zu ziehen.

Ueberdies kann die Vene stark an Umfang zunehmen, allein durch eine Abflussbehinderung, ohne dass sich eine etwaige Druckerhöhung im Vorhof auf die Vene direkt fortpflanzt. Selbst wenn das von Rihl im Tierexperiment beobachtete Rückfluten von Blut in die Vene bei jeder Vorhofssystole ein regelmässiges Vorkommnis ist, so kann es sich nur

1) Rautenberg, Volkmann's Samml. klin. Vorträge. 1909. Nr. 557/558.

2) Edens, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 103. S. 248.

3) A. Weber, Ueber die Registrierung des Druckes im rechten Vorhof usw. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 46.

4) Edens, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1911. Bd. 103. S. 252.



um geringe Mengen handeln, andernfalls wäre die hochgradige Verstärkung der A-Welle bei der Vorhofspfropfung, d. h. bei Vorhofssystole, während die Trikuspidalklappe geschlossen ist, nicht zu verstehen.

Das Verschwinden des Venenpulses bei kräftiger Inspiration erklärt sich zwanglos durch die Annahme, dass, begünstigt durch die Druckverminderung im Thorax, nun ein rascheres Abfliessen des Venenblutes zum Herzen stattfindet. Dadurch werden die zentralen Venen relativ leer und die vorübergehenden Stauungen infolge der Abflussbehinderungen während jeder Herzrevolution werden von dem wenig gefüllten Reservoir der Hohlvene aufgenommen, ohne sich weiter in der Peripherie zu äussern.

Der Venenpuls ist also, wie dies m. W. zuerst von Wenckebach mit aller Schärfe ausgesprochen ist, als ein Volumpuls aufzufassen, entstanden durch rhythmisch während jeder Herzrevolution sich mehrmals wiederholende Abflussbehinderungen des Venenblutstromes.

Diese Erkenntnis ist praktisch von sehr grosser Bedeutung, denn sie ermöglicht es uns, aus dem Venenpuls mehr zu erschliessen, als man es mit Ausnahme von Ohm seit Mackenzie's Pulsstudien gemeinhin getan hat. Wir können ausser den Arrhythmien auch beginnende Kreislaufstörungen im Venenpuls objektiv darstellen, die z. Zt. mit keiner anderen Untersuchungsmethode zu erkennen sind. Darauf zuerst hingewiesen zu haben, ist ein Verdienst von Ohm.

Welches sind nun die Hindernisse, welche dem an sich gleichmässigen Venenblutstrom entgegentreten? Da ist zunächst die Vorhofssystole, die, einerlei, ob dabei ein Rückfluten von Blut in die Hohlvene stattfindet oder nicht, für eine kurze Zeit dem Zufluss von der Peripherie her einen Riegel vorschieben, also zu einer Stauung führen muss. Die Verhältnisse sind so klar, dass kein Zweifel über die Entstehung der präsystolischen Welle mehr besteht.

Grosse Uneinigkeit herrscht über die zweite, die systolische Erhebung des Venenpulses, die c-Welle Mackenzie's, der sie auf die mitgeteilte Karotispulsation bezieht, oder die vk-Welle Rihl's[1]), der sie wie Edens[2]) auf den Trikuspidalklappenschluss zurückführt.

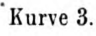
Nach dem Ende der Präsystole besteht für den Abfluss des Venenblutes zunächst kein Hindernis: der Vorhof ist entleert, seine Wandung diastolisch erschlafft; eigentlich sollte also die Venenkurve so lange ununterbrochen absinken, bis die zunehmende Vorhoffüllung den weiteren Zufluss hemmt. Die Unterbrechung dieses Absinkens in Form der systolischen Welle beginnt im gleichen Moment wie der Karotispuls in derselben Höhe am Hals; sie kann also wohl auf mitgeteilte Karotispulsation bezogen werden. Bard[3]), ferner Veiel und Kapff[4]) wollen gefunden haben, dass die systolische Welle des Venenpulses etwa 0,01 Sekunden vor dem Karotisanstieg beginne. Nach zahlreichen photographischen

1) Rihl, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1909. Bd. 6.
2) Edens, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 100. S. 229.
3) Zitiert nach Edens, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 100. S. 227.
4) Veiel und Kapff, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1913. Bd. 113. S. 504.

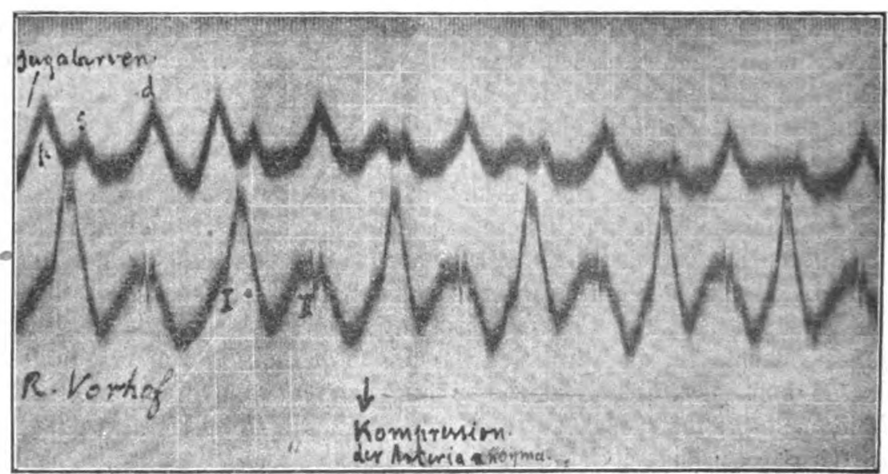


gleichzeitigen Aufnahmen von Karotis- und Venenpuls kann ich das nicht bestätigen, die beiden Wellen fangen, wie schon erwähnt, genau gleichzeitig an. Edens hat aus Kurve 6 und 7 seiner mehrfach erwähnten Arbeit herausgerechnet, dass bei Extrasystolen die systolische Venenwelle um mehr als 0,1 Sekunde früher auftritt, als der entsprechende Karotispuls; auch dem widersprechen meine Ergebnisse. Bei Extrasystolen findet sich dieselbe zeitliche Uebereinstimmung im Beginn der beiden Wellen wie bei normalen Pulsen (s. nebenstehende Kurve 2 bei ↑).

Nun hat Rihl[1]) gefunden, dass nach Unterbindung der Karotis, ja sogar der Aortenwurzel, ebenso wie nach Isolierung des rechten Vorhofs und der Hohlvene von der Aorta durch eine unnachgiebige Scheidewand, die systolische Welle im Venenpuls bestehen blieb. Da aber Rihl's Kurven stellenweise sehr an Deutlichkeit zu wünschen übrig lassen, schien mir eine Nachprüfung wünschenswert. Nach völliger Abklemmung der



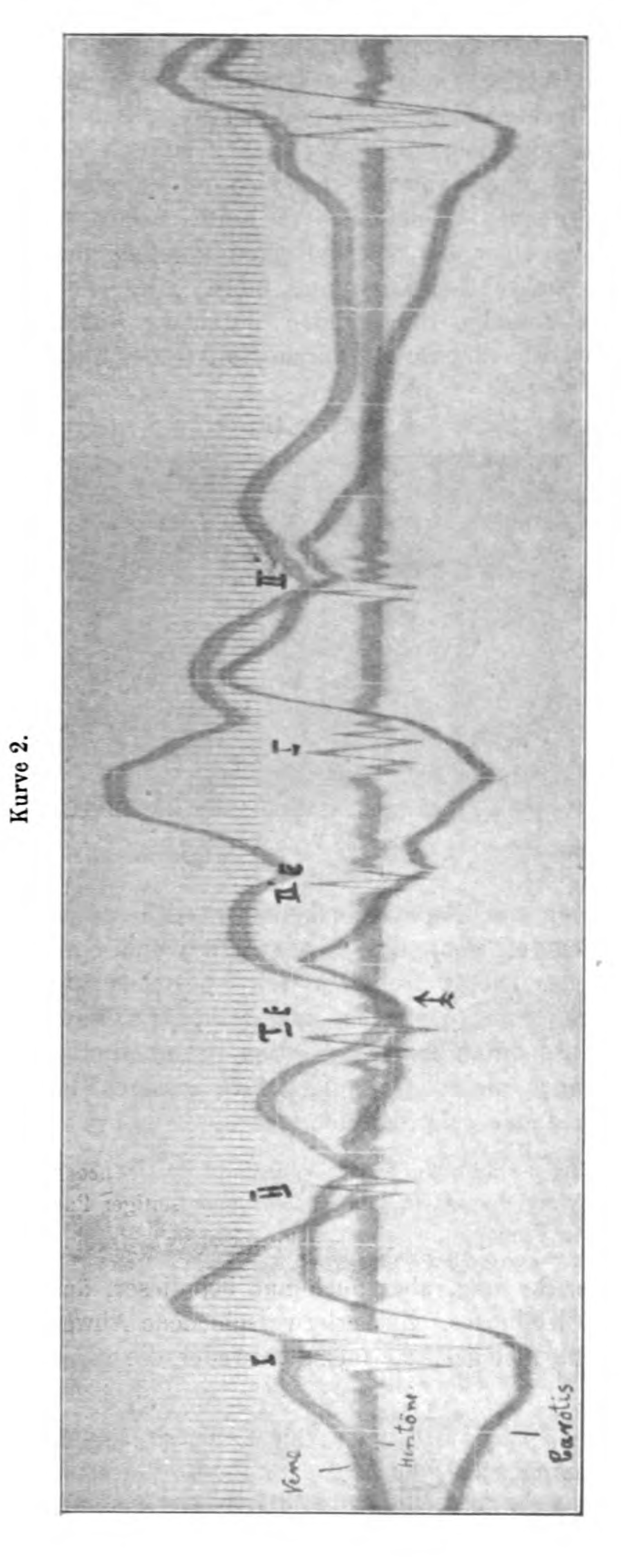
Kurve 3.



Arteria anonyma unmittelbar über ihrem Ursprung wurde die systolische Welle des Venenpulses wesentlich kleiner und trat deutlich verspätet in der Gegend des Bulbus venae jug. auf (s. Kurve 3). Diese Verspätung ist nur so zu erklären, dass nach der Abklemmung nicht mehr die Karotis, sondern die Aortenpulsation im Venenpuls zum Ausdruck kommt, die natürlich in der Vene langsamer fortgeleitet wird als in der Arterie. Eine völlige Isolierung von Aorta einerseits und rechtem Vorhof andererseits, derart, dass überhaupt keine Uebertragung des Aortenpulses auf den Vorhof stattfindet, ist ohne Verletzung der Vorhofswand unmöglich, daher spricht das Experiment von Rihl nicht gegen den arteriellen Ursprung der systolischen Venenwelle. Das verspätete Auftreten der systolischen Welle nach Abklemmung der Anonyma beweist zudem, dass der Fusspunkt dieser Welle nicht durch eine vom Herzen fortgeleitete Erscheinung, etwa durch den Trikuspidalklappenschluss bedingt sei; andernfalls müsste

1) Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 6. S. 646.

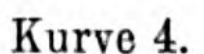
die Arterienabklemmung wirkungslos sein. Auch das gegenüber der normalen systolischen Welle verfrühte Auftreten der Insuffizienzwelle bei Trikuspidalinsuffizienz (s. Kurve 10) spricht in demselben Sinne.



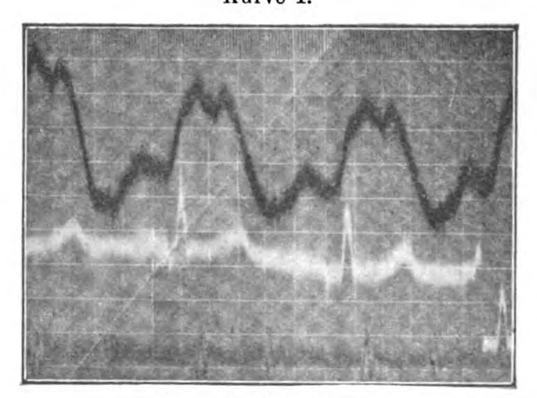
Kurve 2.

Der systolische Kollaps.

Während der Karotispuls von seinem systolischen Maximum allmählich die ganze Diastole hindurch absinkt, erreicht der normale Venenpuls in rapidem Absturz schon mit dem Ende der Systole sein Minimum (s. Kurve 4). Diesem Absinken der Venenkurve entspricht natürlich eine schnellere Entleerung des Gefässes, die wiederum eine Folge der Papillarmuskelkontraktion im rechten Ventrikel[1]) und der systolischen Druckverminderung im Thoraxraum ist; denn für das systolisch den Thorax rapide verlassende Schlagvolum kann natürlich nicht mit der gleichen Geschwindigkeit ein entsprechendes Volum venösen Blutes nachströmen, so dass es vorübergehend zu einer Druckerniedrigung kommen muss, die zu einer Beschleunigung des venösen Zustromes führt. Diese aber muss ihr Ende erreichen, wenn dasselbe Blutvolumen durch die Venen in den Thorax hineingelangt ist, was ihn vorher durch die Arterien verlassen hatte. Auf



Kurve 4.



Normale Venenkurve.

der Mitbeteiligung der Papillarmuskelkontraktion an dem systolischen Venenkollaps liegt es wohl, dass Gottwald[2]) und Knoll[3]) den Kollaps nach Eröffnung des Thorax trotzdem weiter bestehen sahen. Ueber diesen Punkt habe ich selbst Versuche angestellt. Es kann nun gar kein Zweifel sein, dass durch Anlegung eines Pneumothorax der systolische Kollaps, wenn auch nicht ganz aufgehoben, so doch stark verflacht wird. Aus Kurve 5 geht das sehr deutlich hervor.

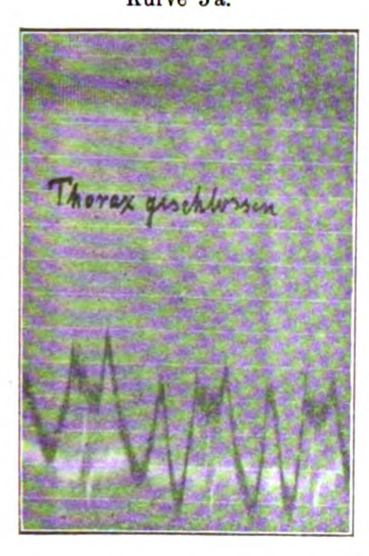
Am kuraresierten Hund wurde der Venenpuls gezeichnet und dann, ohne am Venenpulsrezeptor irgend etwas zu ändern, ein doppelseitiger Pneumothorax angelegt und von neuem der Venenpuls aufgenommen.

Bei venöser Stauung, aber auch nur bei dieser, ändert sich das Bild des systolischen Kollapses. Zweierlei verschiedene Abweichungen kommen vor, selten beide gleichzeitig, meist entweder die eine oder die andere.

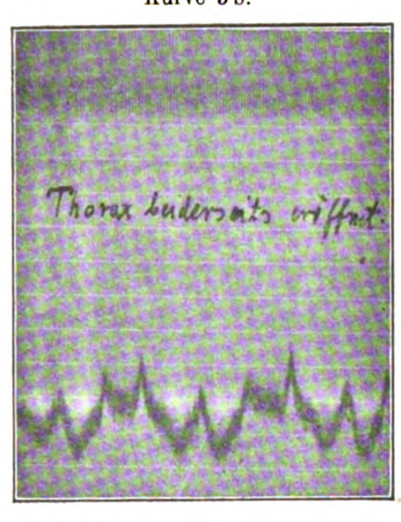
1) Garten und Weber, Zeitschr. f. Biol. Bd. 66. S. 83.
2) Pflüger's Arch. 1881. Bd. 25.
3) Pflüger's Arch. 1898. Bd. 72. S. 317.

Zunächst die von Ohm[1]) bereits erwähnte Buckelbildung in der Linie des systolischen Kollapses. Sie äussert sich in einer Unterbrechung des geraden Abfalls der Venenkurve, sei es durch eine leichte Krümmung oder einen Knick. Die zweite Abweichung besteht darin, dass das systolische Minimum schon vor dem II. Ton erreicht wird. Die Buckelbildung fand ich nicht gerade häufig bei ganz verschiedenen, den Kreislauf behindernden Prozessen, so bei grossen pleuritischen Exsudaten, ferner bei Klappenfehlern, z. B. Aorteninsuffizienz, bei Basedow'scher Krankheit usw. Gemeinsam war all diesen Fällen, dass es sich nur um leichtere Kreislaufstörungen handelte, dass ausgesprochene Stauungserscheinungen fehlten, dass aber Dyspnoe bei Körperanstrengungen auftrat. Die Entstehungsweise des verzögerten systolischen Kollapses ist offenbar nicht einheitlich: handelt es sich um einen Buckel, ist also der erste Teil des Abfalls weniger steil als der zweite, so muss im ersten Teil der Austreibungs-

Kurve 5a.



Kurve 5b.



zeit die Druckverminderung im Thorax weniger rapide zugenommen haben als im zweiten. Noch weiter klaren Einblick in die Entstehungsweise dieser Ungleichmässigkeit des systolischen Abfalls zu gewinnen, war mir bis jetzt nicht möglich, zweifellos wäre das theoretisch und auch praktisch interessant. Uebrigens kann die Buckelbildung auch durch mitgeteilte Karotispulsation zustande kommen, wenn nämlich der Rezeptor mit stärkerem Druck auf die Vene aufgesetzt wird. Wenn der systolische Abfall einen Knick zeigt, also gegen sein Ende hin verlangsamt ist, so kann das nur dadurch entstanden sein, dass die systolische Druckerniedrigung im Thoraxraum infolge mangelhafter Entleerung des linken Ventrikels eine Verzögerung erfährt.

Viel häufiger findet sich die zweite Form des veränderten systolischen Kollapses, die darin besteht, dass das Minimum schon vor dem II. Ton, also noch innerhalb der Austreibungszeit erreicht wird. Ich fand

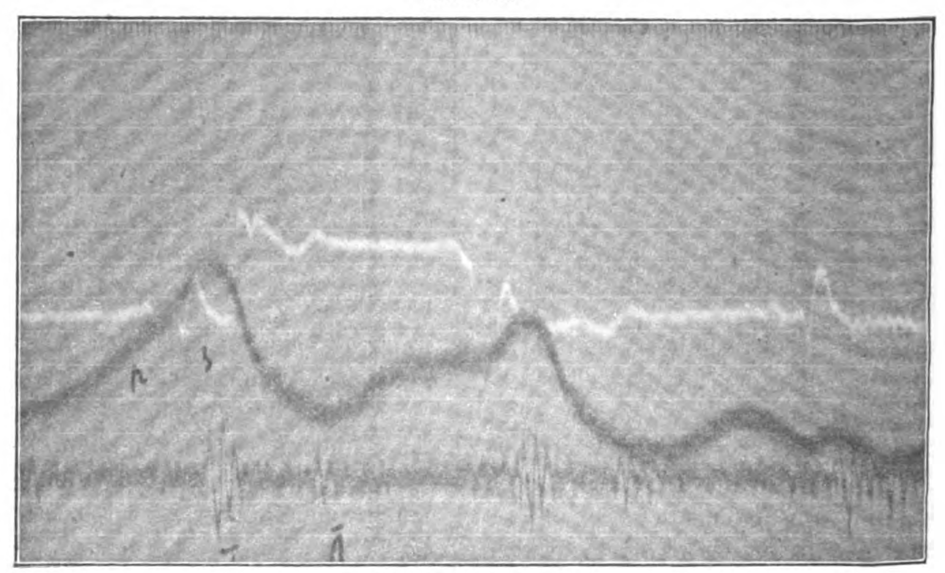
1) Ohm, Venenpuls und Herzschallregistrierung usw. S. 93.

sie ausnahmslos bei Mitralstenosen mit ungenügender Kompensation, häufig auch bei anderen mangelhaft kompensierten Klappenfehlern, ferner in Fällen beginnender Herzinsuffizienz bei Arteriosklerose, Lungen-

Kurve 6a.



Kurve 6b.



Nach 4 tägiger Bettruhe.

emphysem und chronischer Nephritis. Mehrfach konnte ich beobachten, dass unter Ruhe und Digitalis die Erscheinung zurückging (s. Kurve 6a und 6b).

Sie stammen von einem 57jähr. Emphysematiker, die eine vor der Behandlung, die zweite nach 4tägiger Bettruhe. Auch in Kurve 6b ist ja der systolische Abfall

durchaus noch nicht normal; es ist ein deutlicher Knick übrig geblieben, immerhin trat gleichzeitig mit der Besserung der Herzbeschwerden das systolische Minimum nicht mehr verfrüht auf.

Weiterhin konnte ich zuweilen feststellen, dass nach Körperbewegungen, z. B. nach 10maligem Beinheben, das systolische Minimum noch weiter nach dem I. Ton zu rückte.

Die Entstehungsweise der beschriebenen Erscheinung ist ohne weiteres klar; es muss ein Missverhältnis bestehen zwischen der Menge des systolisch den Brustraum verlassenden Arterien- und der Menge des gleichzeitig einströmenden Venenblutes. Sind z. B. die grossen Bauchvenen mit Blut überfüllt, so muss die systolische Druckerniedrigung im Thoraxraum rascher wieder ausgeglichen sein, als in der Norm. Ist, wie das bei Stauungszuständen die Regel sein wird, das Schlagvolumen infolge mangelhafter systolischer Entleerung herabgesetzt und ist gleichzeitig der Maximaldruck in den Ventrikeln gesunken und infolge dessen die Strömung in den grossen Arterien verlangsamt, so muss das Ende des systolischen Kollapses gegenüber der Norm verfrüht erreicht werden.

Die beschriebene Erscheinung hat m. E. eine grosse diagnostische Bedeutung. Sie ist ein objektives Symptom verminderter Leistungsfähigkeit des linken Ventrikels. Das Symptom ist umso wertvoller, als es sehr frühzeitig bei Schädigung des linken Ventrikels auftritt, oft viel eher, als ein anderes objektives Insuffizienzzeichen nachweisbar ist.

Es ist sehr bemerkenswert, dass der systolische Kollaps beim Herzgesunden stets einen Moment (etwa $^1/_{50}$ Sek. nach dem Beginn des II. Tones) sein Minimum erreicht. Diese Tatsache zwingt zu dem Schluss, dass die Ursache, welche dem systolischen Venenkollaps ein Ende setzt, am Herzen früher als der II. Ton auftritt. Das ergibt sich aus folgenden Erwägungen:

Die Entfernung von der Einmündungsstelle der oberen Hohlvene bis zum Bulbus venae jugularis, der Stelle, an der der Venenpuls gezeichnet wird, beträgt bei mittelgrossen erwachsenen Personen etwa 20—25 cm. Man kann nicht annehmen, dass eine Venenwelle diese Strecke in $^1/_{50}$ Sekunde zurücklegt, das würde 10—12,5 m Sekundengeschwindigkeit sein, also erheblich mehr, als normalerweise die arterielle Welle braucht. Der beschleunigte Abfluss des Venenblutes zum Herzen muss also schon vor dem II. Ton, also noch innerhalb der Austreibungszeit sein Ende erreichen. Eine sehr gute Erklärung dieser mir lange Zeit unverständlich gebliebenen Erscheinung findet sich in der Feststellung von H. Straub[1]), der durch Tachographie der Herzkammerbasis feststellt, dass „schon einen Augenblick vor dem Klappenschluss kein Blut mehr den Ventrikel verlässt.“ Aus Fig. 1 von Straub's Arbeit messe ich einen Zeitraum von $^1/_{35}$ Sek. zwischen dem Moment, von dem ab kein Blut mehr den Ventrikel verlässt, und dem II. Ton. Rechne ich diese Zeit zu den $^1/_{50}$ Sek., die zwischen Beginn des II. Tones und dem systolischen Minimum

1) Straub, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1915. Bd. 118. S. 221.

des Venenpulses vergehen, so bekomme ich etwa $^1/_{20}$ Sek. als Fortpflanzungszeit der Venenwelle vom Herzen zum Bulbus venae jugularis; das würde einer Wellengeschwindigkeit von 4—5 m/sek. entsprechen. Da wir jedoch nicht wissen, ob die von Straub beim Hund gefundene Zahl von $^1/_{35}$ Sek. auch für den Menschen gilt, so kann die hier berechnete Wellengeschwindigkeit nur Schätzungswert haben.

Die diastolische Welle.

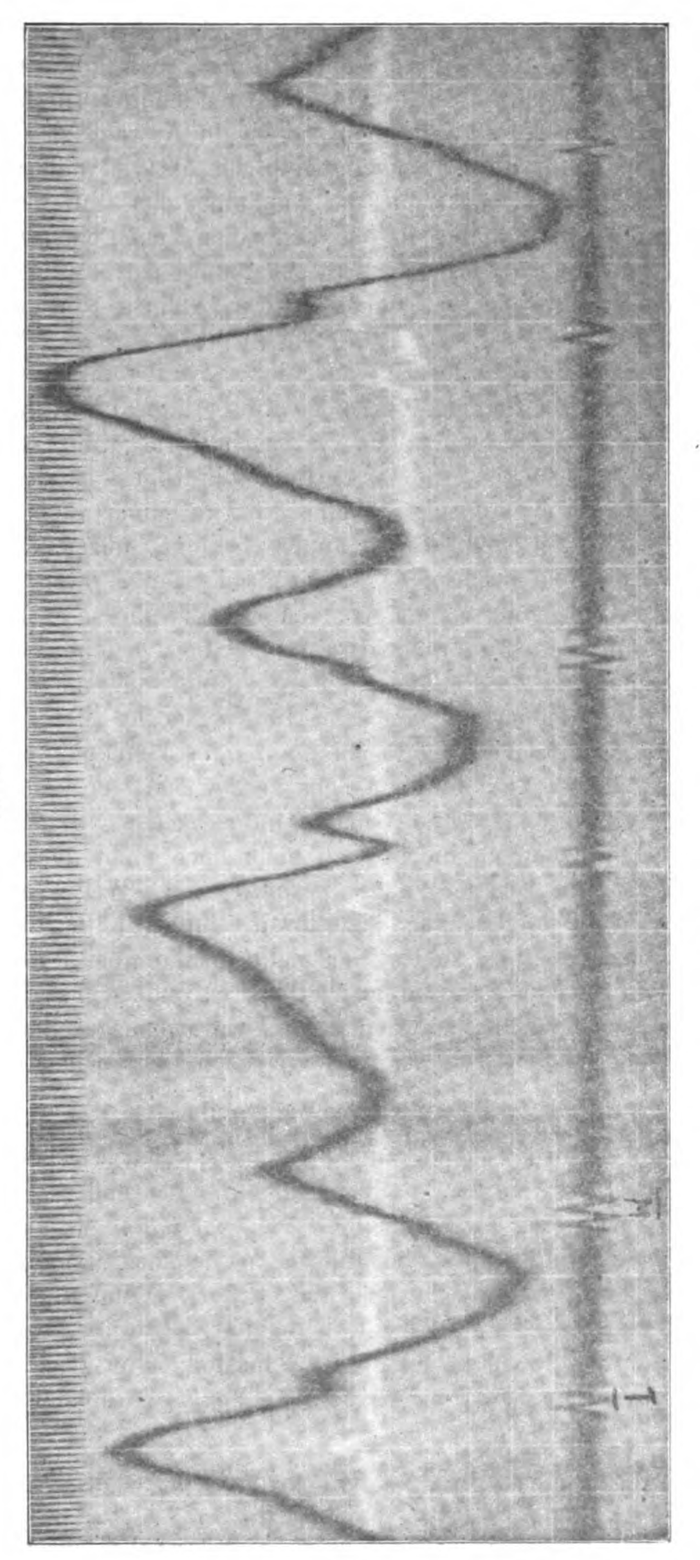
Nach dem systolischen Minimum erhebt sich die dritte Hauptwelle des Venenpulses, die diastolische Welle. Ueber den Ursprung dieser Welle herrscht noch keine Einigkeit, immerhin nimmt die Mehrzahl der Autoren an, dass die Verlagerung der Herzbasis bei der Diastole die Welle verursache, so besonders D. Gerhardt[1]), Wenckebach[2]) und Edens[3]). Rihl[4]) äussert sich über diesen Punkt sehr unbestimmt: „dass ein diastolisches Moment den Ablauf einer durch venöse Stauung bedingten Welle mehr oder minder stark beeinflussen kann." Andere Autoren, wie Mackenzie[5]), Hering[6]), Rautenberg[7]) sehen in der Welle den Ausdruck einer Stauung, die nach Füllung des Vorhofs in den Venen zustande komme, während Ohm die Welle auf eine Druckzunahme im Thorax zurückführt, die mit der Inzisur des zentralen Arterienpulses zusammenhänge.

Die diastolische Basissenkung kann nun deswegen nicht Ursache der dritten Venenwelle sein, weil, wie eben auseinandergesetzt, in sehr zahlreichen Fällen die Welle noch innerhalb der Systole, also vor der diastolischen Basissenkung beginnt.

Wenckebach hat in solchen Fällen von einer besonderen Welle gesprochen; er steht auf dem Standpunkt, dass diese von der eigentlichen diastolischen Welle durch einen kleinen Einschnitt getrennt zu sein pflegt. Hierin kann ich Wenckebach nicht folgen. In Kurve 7 bilde ich einen Venenpuls von einer Patientin ab, die mit dekompensierter Mitralstenose in die Klinik kam. Man sieht in der Kurve allerdings einen ganz kleinen Knick ungefähr $^1/_{50}$ Sek. nach Beginn des II. Tones, das ist aber nichts anderes als der Ausdruck des II. Herztones, der in der Mehrzahl der photographisch registrierten Venenpulse gut zu sehen ist, worauf Ohm verschiedentlich hingewiesen hat. Die von Ohm gegebene Erklärung, dass z. Z. der Inzisur des zentralen Arterienpulses eine Druckzunahme im Thorax zustande komme, die ihrerseits vorübergehende

1) D. Gerhardt, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 34. S. 427.
2) Wenckebach, Die unregelmässige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung. Leipzig 1914. S. 29.
3) Edens, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 100. S. 235.
4) Rihl, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 6. S. 656.
5) Mackenzie, Der Puls. S. 171.
6) Hering, Deutsche med. Wochenschr. 1907. S. 1896.
7) Rautenberg, Zeitschr. f. klin. Med. 1908. Bd. 65. S. 112.





Kurve 7.

Stauung im Venensystem bedinge, ist ebenfalls abzulehnen, denn die Inzisur des Aortenpulses besagt nur eine vorübergehende Verlangsamung des peripherwärts gerichteten Aortenblutstromes, nicht aber eine Umkehr der Strömung solcher Blutteile, die bereits den Thorax verlassen hatten. Es kommt also zu dieser Zeit nicht zu einem Anwachsen des Druckes im Brustraum. Unter diesen Umständen bleibt als viel näher liegend zur Erklärung der diastolischen Welle die Annahme, dass mit dem Ende der Austreibungszeit eine Stauung in den herznahen Venen einsetzt, weil dem Vorhof und der Vena cava jetzt mehr Venenblut zuströmt, als arterielles den Thorax verlässt, und weil zunächst kein Abfluss zum rechten Ventrikel möglich ist.

Beim herzgesunden Menschen hat diese Stauung ihr Maximum etwa $^1/_{10}$ Sek. nach Beginn des II. Tones; es erfolgt dann ein Abfall, der normalerweise weniger tief ist als der systolische; er beruht zweifellos auf dem Einströmen des im Vorhof angesammelten Blutes in den Ventrikel. Das Maximum der diastolischen Welle wird in seiner Lage also durch die Oeffnung der Atrioventrikularklappen bedingt, aber nicht dadurch allein, sondern auch durch den Füllungsgrad vom rechten Vorhof und den Hohlvenen sowie der Menge des von der Peripherie nachströmenden Venenblutes. Würden Vorhof und Hohlvenen stark gedehnt sein, so wäre es durchaus möglich, dass der erleichterte Abfluss sich am Jugularvenenbulbus verspätet bemerkbar macht. Hierauf beruht offenbar die wenig konstante Lage des diastolischen Maximums im Venenpuls. Der Abfall vom diastolischen Maximum kann sehr gering sein; er kann aber auch sehr tief, weit unter das systolische Minimum gehen. Ueber die Bedeutung dieser Abweichungen möchte ich mich noch nicht äussern.

Die jüngst von Edens[1]) näher beschriebene S-Welle, die nach der diastolischen Welle folgt, habe ich nur in einigen Fällen beobachtet[2]); eine praktische Bedeutung scheint ihr nicht zuzukommen. Bei der photographischen Puls- und Herztonregistrierung ist eine Verwechselung mit der präsystolischen Welle, vor der Edens warnt, ausgeschlossen.

Der positive Venenpuls

ist immer ein Ausdruck hochgradiger Stauung; charakteristisch für ihn ist der Abfall der Kurve in der Diastole, während der systolische Kollaps rudimentär ist oder ganz fehlt. Dagegen braucht nicht, wie das Mackenzie behauptet, die präsystolische Welle ganz klein zu sein oder gar zu fehlen. Daher ist auch die Unterscheidung in aurikulären und ventrikulären Venenpuls nicht berechtigt. Durch die gleichzeitige Aufnahme von Herztönen und Venenpuls lässt sich mit Leichtigkeit entscheiden, ob neben dem positiven Venenpuls Vorhofslähmung (bzw.

1) Edens, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 100. S. 238.

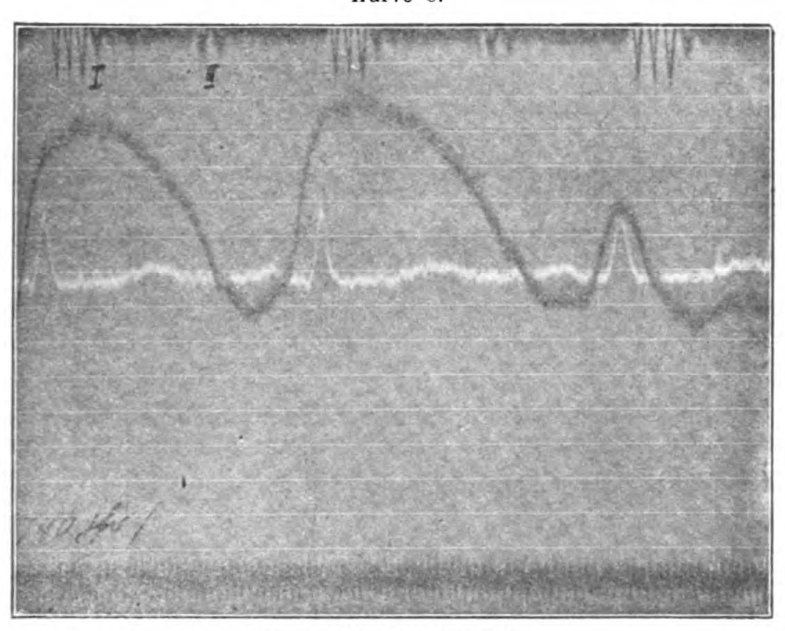
2) Im Gegensatz zu Veiel und Kapff (Deutsches Arch. f. klin. Med. 1914. Bd. 113. S. 500), die sie am photographisch registrierten Venenpuls fast bei jeder Bradykardie fanden.



Flimmern) vorhanden ist; ferner ob eine starkere Insuffizienz der Trikuspidalis vorliegt oder nicht.

In Kurve 8 bringe ich einen positiven Venenpuls mit gut erhaltener Vorhofswelle, die Kurve stammt von einer Patientin mit exsudativer Perikarditis, man erkennt deutlich das Ansteigen der Kurve vor dem I. Ton.

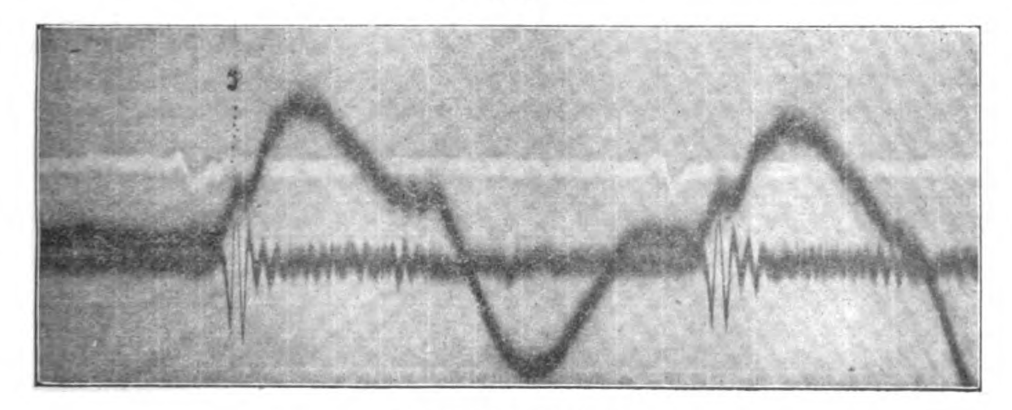
Kurve 8.



Exsudativer Perikarditis.

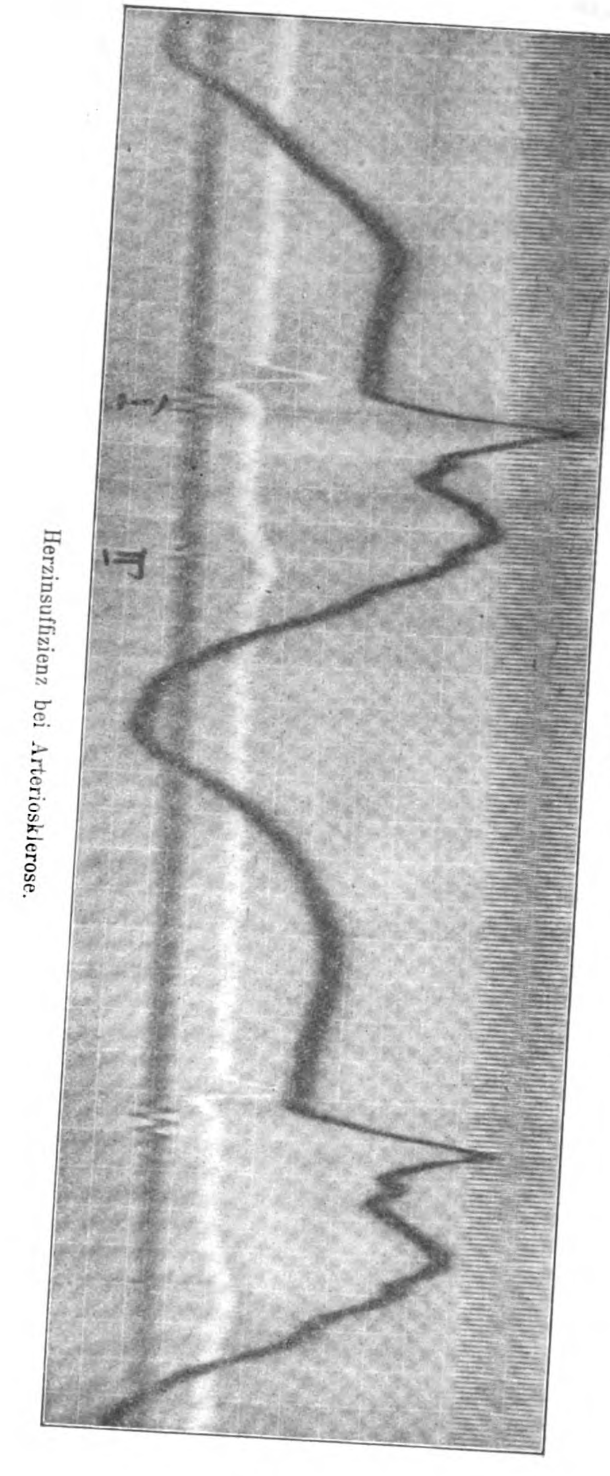
Kurve 9 zeigt eine ausgesprochene Trikuspidalinsuffizienz. Bei J erhebt sich unmittelbar nach Beginn des I. Tones eine die Schlussunfähigkeit der Trikuspidalklappe beweisende Welle, der sich dann gegen Schluss des I. Tones die systolische Welle anschliesst; eine Vorhofswelle fehlt.

Kurve 9.



Trikuspidalinsuffizienz.

Kurve 10.



Herzinsuffizienz bei Arteriosklerose.

Einen noch stärkeren Grad von Trikuspidalinsuffizienz zeigt die nebenstehende Kurve 10. Hier tritt unmittelbar nach Beginn des I. Tones eine gewaltige Insuffizienzwelle auf, auch hier fehlt die Vorhofswelle völlig.

Handelt es sich um positiven Venenpuls, so ist auch ohne graphische Registrierung die schwere Herzinsuffizienz ohne weiteres zu erkennen. Dagegen zeigen die Veränderungen des systolischen Kollapses bei negativem Venenpuls Stauungserscheinungen an, die wir mit den bisherigen klinischen Methoden nicht nachzuweisen vermochten und insofern hat die photographische Venenpulsaufzeichnung Anspruch darauf, eine klinische Methode zu werden.



X.

Besprechungen.

R. Ohm, Venenpuls- und Herzschallregistrierung als Grundlage für die Beurteilung der mechanischen Arbeitsleistung des Herzens nach eignen Methoden. Berlin 1914. Aug. Hirschwald. 5 M.

Ohm registriert den Venenpuls mittelst eines Winkelhebels, dessen einer Schenkel in der Gegend des Jugularvenenbulbus aufgeklebt wird, dessen anderer Schenkel ein kleines Spiegelchen trägt. Die Achse des Winkelhebels läuft mit minimaler Reibung zwischen Spitzen. Der Apparat befindet sich an einem massiven Stativ mit den nötigen Bewegungsmöglichkeiten, um bequem die Gegend der Jugularvene erreichen zu können. Unter allen Umständen notwendig ist ein besonderes Untersuchungsbett, das eine schmale Kopf- und Nackenstütze trägt, damit die rechte Halsseite des Patienten frei zugängig ist. Die der Haut mitgeteilten Schwankungen der Venenwand werden nun auf das Spiegelchen übertragen und ein von diesem reflektiertes Lichtstrahlenbündel zeichnet in vergrössertem Masse die Bewegungen photographisch auf. Wie ich aus eigner Erfahrung weiss, ist es ein Leichtes, mittelst dieser Methode den Venenpuls zu zeichnen. Ja man darf sagen, es kommt kaum vor, dass man ihn einmal nicht zeichnen könnte, was man bekanntlich den bisher üblichen Methoden der Venenpulszeichnung nicht nachsagen kann.

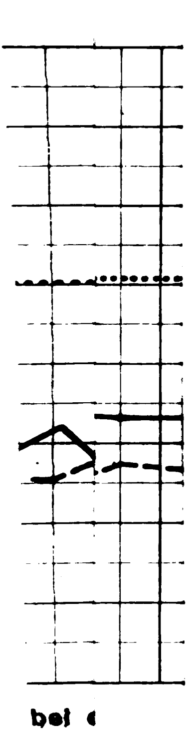
Gleichzeitig mit dem Venenpuls zeichnet Ohm die Herztöne. Das ist m. E. ein ganz erheblicher Fortschritt, da durch die exakte Markierung vom Anfang und Ende der Systole absolut sichere Ausgangspunkte für die Deutung der Venenpulskurve gewonnen sind. Die bisher für diesen Zweck gleichzeitig registrierte Arterienpulskurve (von Karotis oder Radialis) kann durchaus nicht die zudem viel bequemer zu registrierenden Herztöne ersetzen, da die Arterienpulskurve nie exakt die Systolendauer und noch weniger Anfang und Ende der Ventrikelkontraktion verrät und überdies sowohl von Fall zu Fall, als auch — bei Extrasystolen — von Herzschlag zu Herzschlag mit verschiedener Verspätung nach Beginn der Systole ansteigt. Die langwierigen Streitigkeiten, ob eine Venenwelle systolischer oder diastolischer Natur ist, müssen jetzt zur Entscheidung gebracht werden können. Sie konnten sich nur durch die Unsicherheit der Zeitbestimmung, die den bisherigen Venenkurven anhaftete, solange hinschleppen.

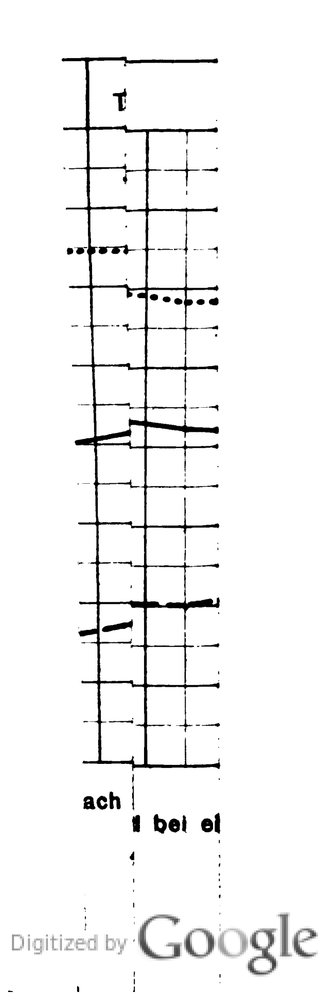
Ohm nennt den Venenpuls ein Manometer des rechten Vorhofs. Diese Auffassung vom Venenpuls kann ich nicht teilen; sie wäre nur dann berechtigt, wenn die Volumschwankungen der Jugularvene, die wir aufzeichnen, streng parallel den Druckschwankungen in der Vene und im rechten Vorhof gingen. Das ist nun aber ganz sicher nicht der Fall. Auch mit Ohm's Deutung der zweiten und dritten Venenwelle bin ich nicht einverstanden.

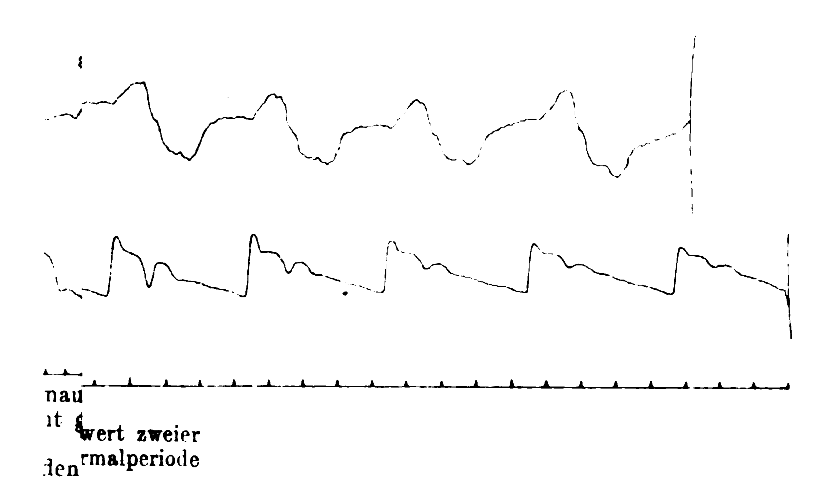
Trotzdem stells die Art, wie Ohm den Venenpuls bei der Klinik verwertet, einen grossen Fortschritt dar. Denn der Venenpuls vermag uns, wie es seit Mackenzie allgemein angenommen wurde, nicht nur Irregularitäten aufzuklären und eventuell noch schwere Herzinsuffizienzen anzuzeigen, sondern er gestattet uns auch leichtere Grade von mangelhafter Herztätigkeit, die auf andere Weise bisher überhaupt nicht objektiv festzustellen waren, graphisch zu registrieren. Das geht aus Ohm's Kurven hervor, das habe ich selbst an einem grossen Material festgestellt, worüber ich in vorstehender Arbeit berichtet habe. A. Weber.

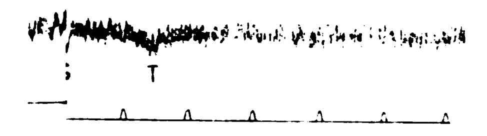
Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.




bei

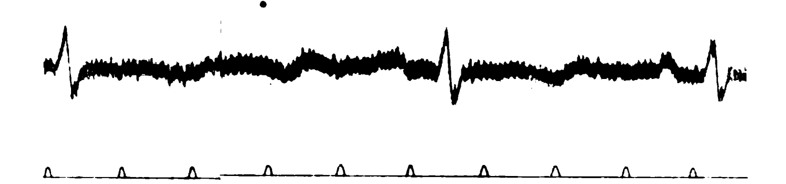

ach
bei

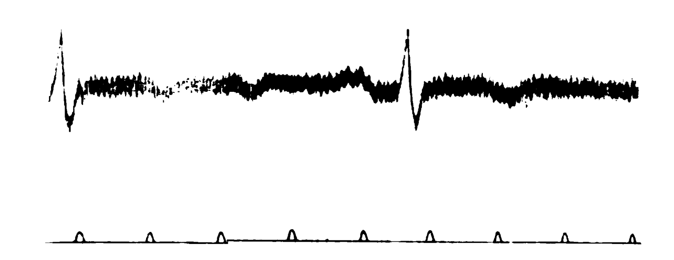

nau
it wert zweier
den rmalperiode

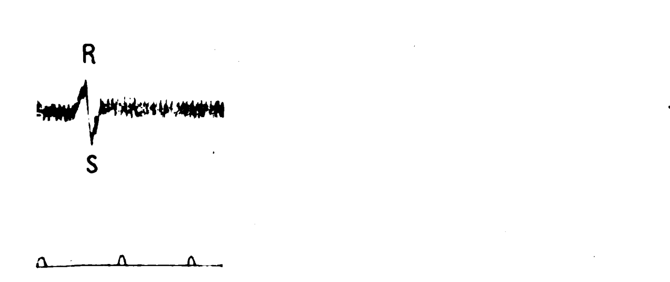

T



Taf. III.

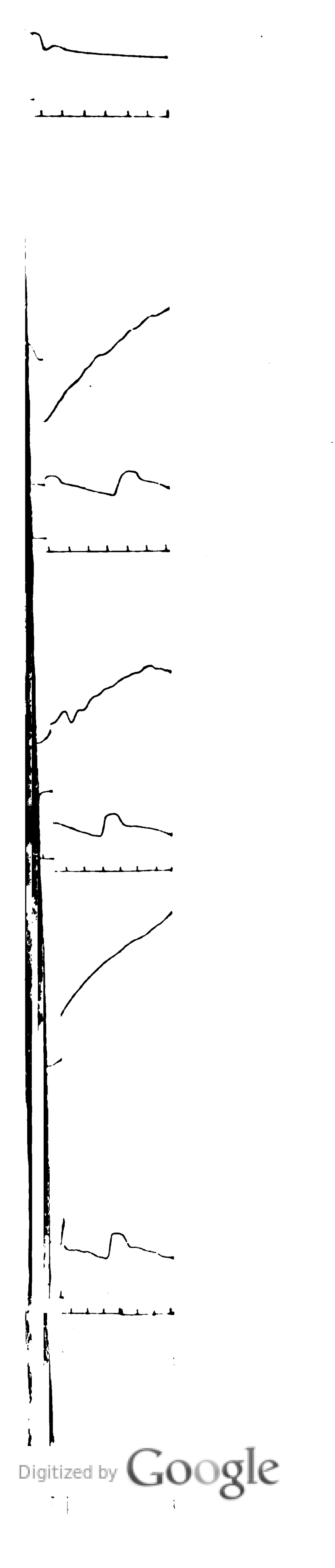


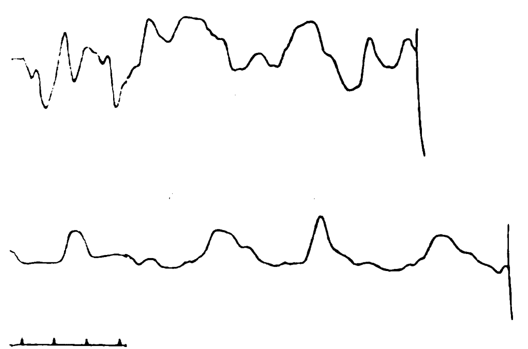




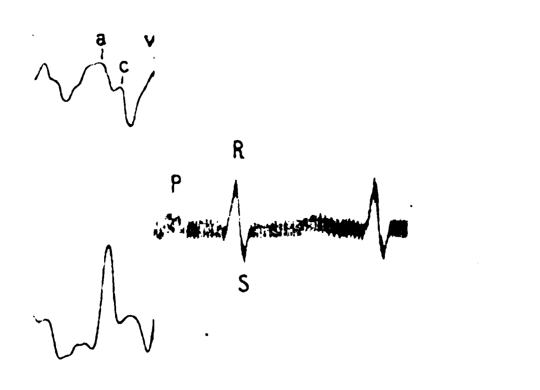


E. Laue Lith. Inst. Berlin





l. Alternie
npulses.
erstauungsv



:nsation. Tachykardischer Anfall.
össe von S.

le Grössenä



g. 19.

nm. Abl. II
Frequenz. III. Kompens. Tachykardischer Anfall.
:ke vor P (1

E. Laue Lith. Inst. Berlin

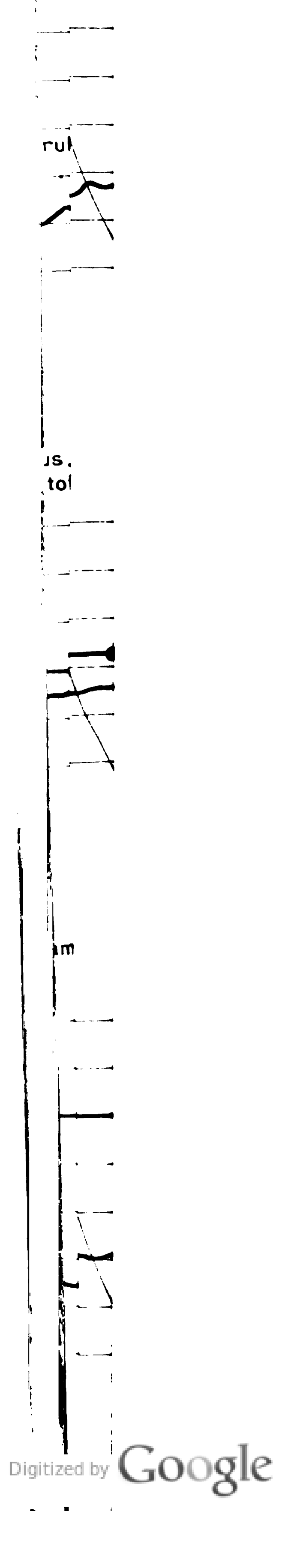
16.

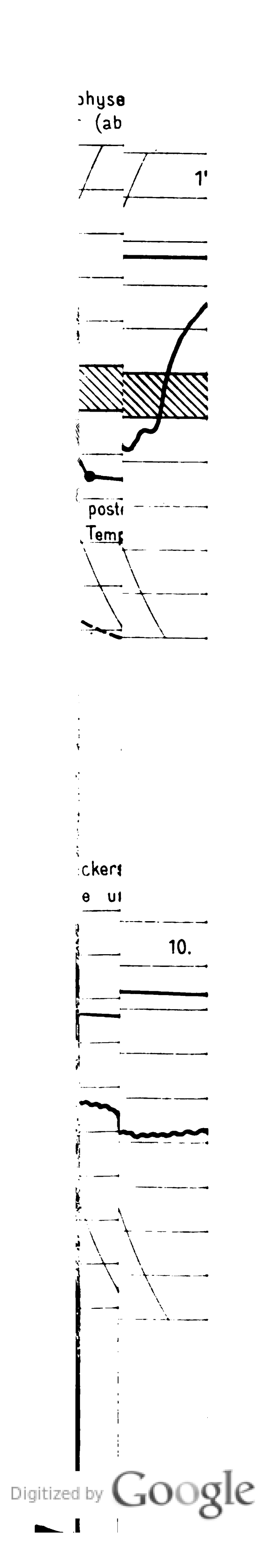
16.

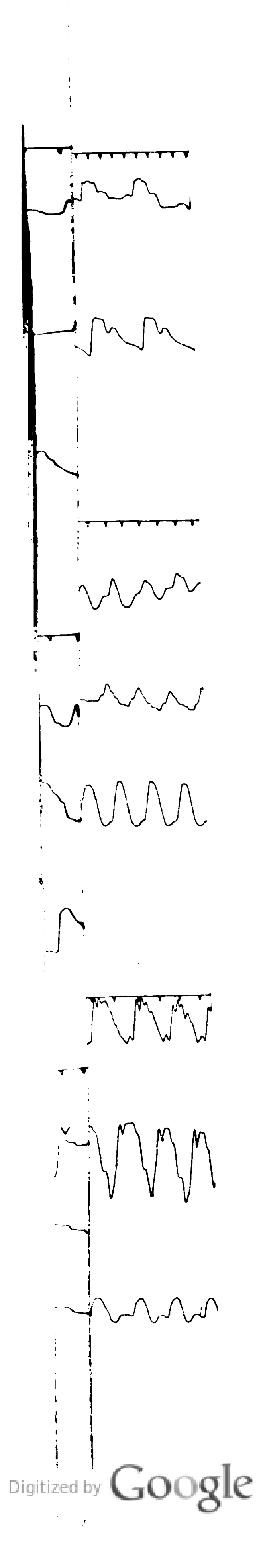
17.

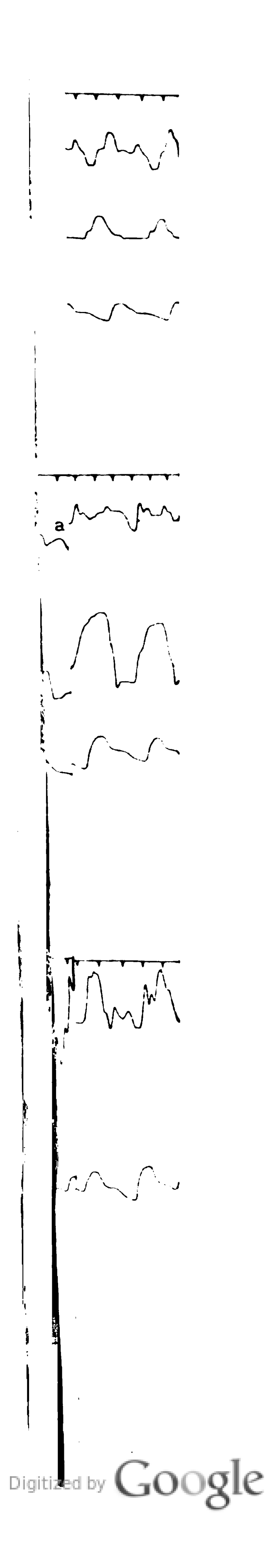
17.

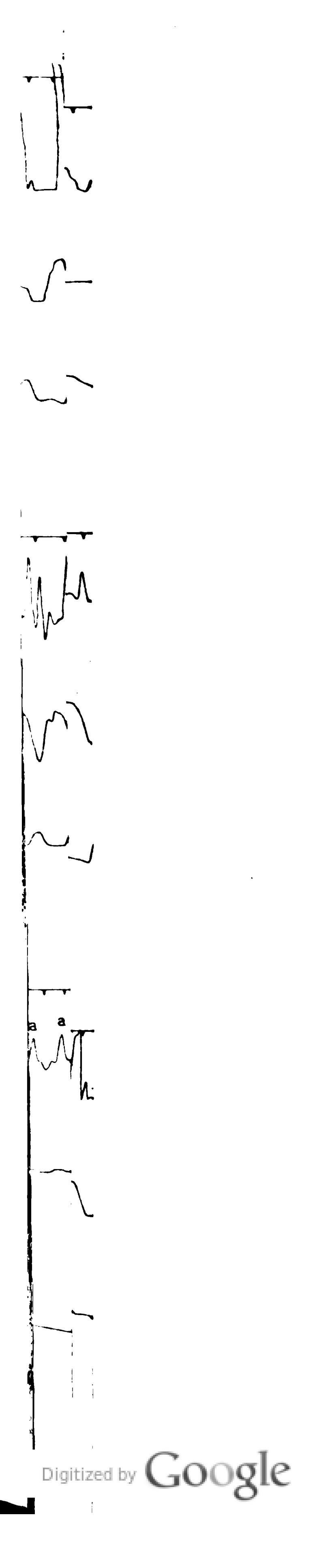




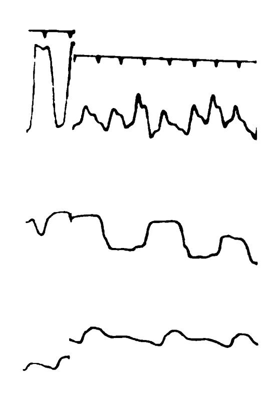


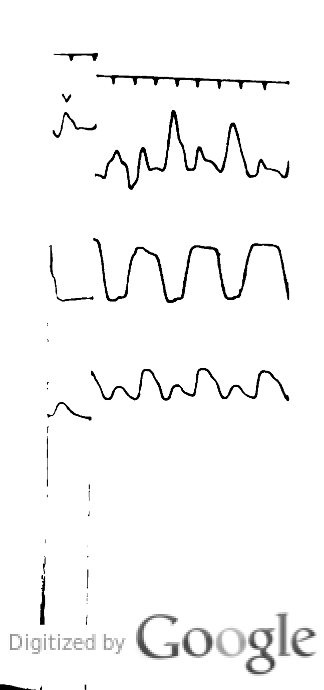


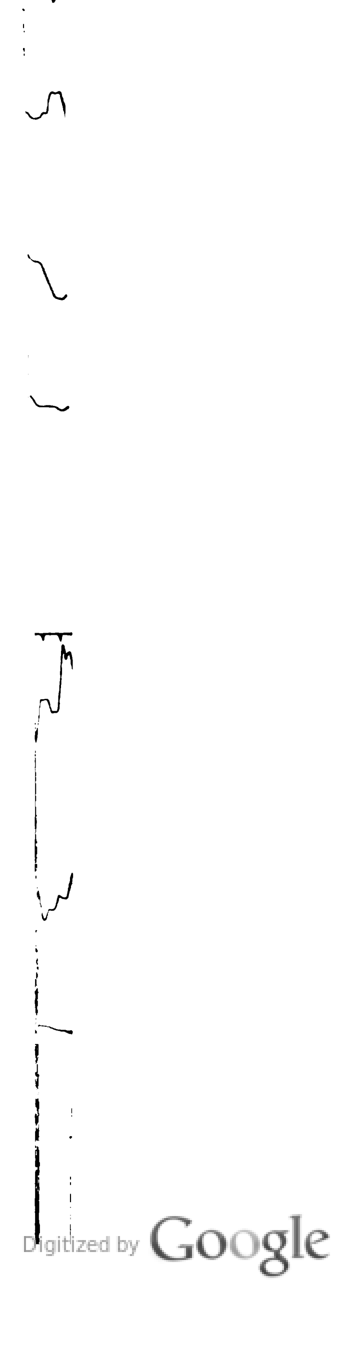

a


a
a





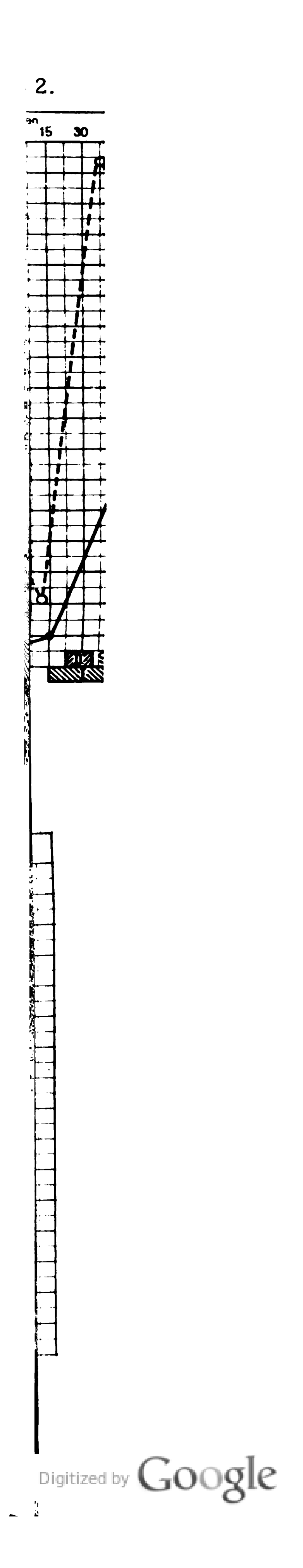




2.

15

2.





XI.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Jena
(Vorstand: Prof. Dr. H. Kionka).

Zur Strophanthinfrage[1]).

Von

Privatdozent Dr. med. **Arnold Holste,**
Assistenten des Instituts.

Bei der physiologischen Untersuchung von Herzmitteln sind verschiedene Momente von ausschlaggebender Bedeutung, welche ich in Uebereinstimmung mit Schmiedeberg[2]), Focke[3]) und Weis[4]) an anderer Stelle[5]) hervorgehoben habe. Zur Erzielung wissenschaftlich zuverlässiger und vergleichbarer Resultate müssen die von mir beschriebenen biologischen Vorbedingungen erfüllt werden.

Nach meinen Beobachtungen beeinflusst die Digitalis und das Strophanthin bei der Einwirkung vom künstlichen Kreislaufe her das isolierte Froschherz in nicht ganz gleicher Weise. Während nämlich die Glykoside der ersteren vorwiegend die inneren oder systolischen Herzfaserschichten angreifen, so dass der Ventrikelstillstand ausnahmslos in Systole stattfindet, durchdringt das Strophanthin, auch wenn es in der von mir benutzten, viskösen Blutnährflüssigkeit gelöst ist, die Ventrikelwand ziemlich rasch. Deshalb kommt es häufig zu einer frühzeitigen Beeinflussung der äusseren oder diastolischen Muskelschicht. So erklärt es sich, dass der durch Strophanthin verursachte Ventrikelstillstand nicht immer in rein systolischer Form eintritt. Dieser Unterschied in der physiologischen Wirkung beruht meiner Ansicht nach darauf, dass das Strophanthin von der Herzwand leichter resorbiert wird als die Digitalisglykoside. Meine Untersuchungsergebnisse stimmen mit den Anschauungen Schmiedeberg's[6]) und Fraser's[7]) vollkommen überein, welch letzterer dem Stro-

1) Eingesandt der Schriftleitung am 2. April 1917.

2) O. Schmiedeberg, Untersuchungen über die Bestimmung des pharmakologischen Wirkungswertes der getrockneten Blätter von Digitalis purpurea. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910. Bd. 62. S. 305.

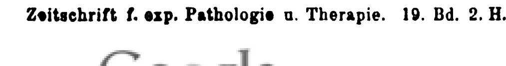
3) C. Focke, Arch. d. Pharm. 1910. Bd. 248. S. 345. — Die Weiterentwicklung d. physiol. Digitalisprüfung. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 14.

4) E. Weis, Ueber den physiol. Wirkungswert einiger Digitalispräparate. „Das österreichische Sanitätswesen." 1912. Beil. z. Nr. 22.

5) A. Holste, Zur Wertbestimmung von Herzmitteln. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1914. Bd. 15. S. 385.

6) O. Schmiedeberg, Grundriss der Pharmakologie. 1913. S. 327.

7) Fraser, Strophanthus hispidus, its natural history, chemistry and pharmacology. Transactions of the R. Society of Edinburgh. 1890. Vol. 35. p. 955. 1891. Vol. 36. p. 343.




phanthin besonders bei geschwächtem Herzen eine stärkere diastolische Wirkung zuschreibt als den Digitaliskörpern. Dadurch, dass das Strophanthin infolge seiner Resorptionsverhältnisse die diastolischen Muskelschichten energischer betätigt, ist die Zeit des durch dasselbe verursachten Ventrikelstillstandes kleinen Schwankungen unterworfen. Die prävalierende Beeinflussung der äusseren Herzmuskelschichten kann die antagonistische Wirkung der letzteren so steigern, dass der Eintritt des systolischen Stillstandes verzögert wird. Die vom Beginn der Giftwirkung bis zum Ventrikelstillstande verstreichende Zeit ist demnach beim Strophanthin durchschnittlich nicht so übereinstimmend wie bei der Digitalis. Aus diesem Grunde habe ich bei der von mir ausgearbeiteten Methode[1]) zur Wertbestimmung von Herzmitteln ausser dem g- und k-Strophanthin auch das Cymarin als Vergleichsobjekt herangezogen. Das letztere verursacht nämlich durch Ueberwiegen seines Einflusses auf die inneren Muskelschichten des Ventrikels einen ausgesprochen systolischen Stillstand, ergänzt also die Standardwerte des vor meiner Veröffentlichung ausschliesslich gebräuchlich gewesenen Strophanthins in wünschenswerter Weise.

Infolge dieser Tatsachen begegnet das Experimentieren mit Strophanthin nicht unerheblichen technischen Schwierigkeiten. So wird die Beobachtung des manchmal plötzlich und ohne vorheriges Absinken des Blutdruckes stattfindenden Ventrikelstillstandes ausserdem noch dadurch erschwert, dass der Eintritt dieses kritischen Moments durch die frühzeitige Beeinflussung der diastolischen Fasergruppen verschleiert werden kann. Selbstverständlich dürfen die Schwankungen der Stillstandszeiten nur sehr geringe sein, wenn brauchbare Durchschnittswerte erhalten werden sollen. Die von mir zur Wertbestimmung von Herzmitteln benutzten Strophanthinlösungen sind für jede Versuchsreihe frisch hergestellt und haben vortreffliche Standardwerte ergeben. Dies Vergleichsobjekt ist, ebenso wie die zu prüfende Substanz, an demselben Froschmaterial und zu der nämlichen Jahreszeit zu bewerten. Wie wichtig die letztere Forderung ist, geht daraus hervor, dass das g-Strophanthin, in verschiedenen Monaten eines Jahres von mir untersucht, scheinbar Wertschwankungen zeigte, welche auf der nach der Jahreszeit[2]) wechselnden Widerstandsfähigkeit des Froschherzmuskels beruhten. Handelt es sich um die genaue Einstellung ungleich aktiver Strophanthinlösungen, so ist es in erster Linie erforderlich, eine Methode zu benutzen, welche feinere Beobachtungen gestattet. Zweitens aber dürfen nur kleinere Giftmengen geprüft werden, die den Ventrikelstillstand erst nach einer gewissen Zeit verursachen. Arbeitet man dagegen mit höheren Werten, so erfolgt der Stillstand unter allen Umständen und so schnell, stellenweise sogar schockartig, dass zur Erkennung von geringeren Unterschieden keine Möglichkeit gegeben ist. Aus diesem Grunde habe ich alle Experimente mit Zehntel von Milligrammen ausgeführt, welche, in 1 ccm destillierten Wassers gelöst, den 50 ccm Nährflüssigkeit — Mischung von einem Teile

1) A. Holste, l. c. S. 392.
2) A. Holste, l. c. S. 391.



defibrinierten Rinderblutes mit zwei Teilen 0,79 proz. Kochsalzlösung — zugesetzt wurden.

Um die zeitraubende Herstellung der zur Standardisierung erforderlichen Strophanthinlösungen zu vermeiden, machte ich bereits vor längeren Jahren den Versuch, den Inhalt der im Handel befindlichen Ampullen zu verwenden. Zu meiner grössten Verwunderung jedoch erhielt ich des öfteren, trotz peinlichster Beobachtung aller technischen Vorschriften, ausserordentlich verschiedene Resultate. Der mir sofort entstehende Verdacht, dass die wässrige Lösung des amorphen k-Strophanthins, welche den Inhalt der genannten Phiolen ausmachte, im Laufe der Zeit an Wirksamkeit verlöre, wurde bei weiterem Nachforschen bestätigt.

Da ich der Frage der Veränderlichkeit von Strophanthinlösungen eine grosse praktische Bedeutung beilege, habe ich mich dazu entschlossen, den Sachverhalt eingehend zu prüfen, und zwar sowohl hinsichtlich des k-Strophanthins aus der Fabrik C. F. Boehringer & Söhne, wie des g-Strophanthins aus der Chemischen Fabrik Güstrow (Dr. Hillringhaus und Dr. Heilmann). Von beiden habe ich den Inhalt gebrauchsfertiger Ampullen untersucht, welche in Originalpackung seit verschieden langer Zeit in meinem Besitze sich befinden und, vor Licht geschützt, bei Zimmertemperatur aufbewahrt worden sind. Ausserdem wurden frisch hergestellte Lösungen beider Substanzen von mir zum Vergleiche herangezogen.

Das zur Bereitung der Nährflüssigkeit und der Lösungen, sowie der Verdünnung des Ampulleninhalts verwandte Wasser ist zweimal destilliert; die Glasgefässe sind mit Alkohol und Aether vor jedem Gebrauche gesäubert und getrocknet worden. Alle nachstehend mitgeteilten Experimente habe ich nach der von mir ausgearbeiteten Methode unter Beobachtung der eingangs angedeuteten biologischen Vorbedingungen im Spätherbst des Jahres 1916 ohne Unterbrechung hintereinander ausgeführt. Diese Monate sind nach meinen Erfahrungen zur Vornahme physiologischer Untersuchungen am isolierten Froschherzen die günstigsten, indem die Widerstandsfähigkeit der Ventrikelwand gegen die Einwirkung eines Herzgiftes besonders während der Laichzeit und nach der langen Hungerperiode des Winters eine erhebliche Abnahme zeigt. Benutzt sind Temporarien männlichen Geschlechts und desselben Gewichts, welche, mit nur wenig Wasser bedeckt, zwölf Stunden vorher einer Zimmertemperatur von 19—20° C ausgesetzt worden waren. Als Vergleichsobjekt dient diejenige Zeit, welche vom Beginn der Vergiftung bis zum Ventrikelstillstand verstreicht[1], [2], [3].

---

1) O. Schmiedeberg, Untersuchungen über die Bestimmung des pharmakologischen Wirkungswertes der getrockneten Blätter von Digitalis purpurea. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910. Bd. 62. S. 314.

2) R. Krailsheimer, Beiträge zur Bestimmung des Wirkungswertes einiger Stoffe der Digitalingruppe. Ebenda. 1910. Bd. 62. S. 296.

3) A. Holste, Ueber die Bestimmung des pharmakologischen Wirkungswertes der Blätter von Digitalis purpurea. Ebenda. 1911. Bd. 66. S. 161.



A. k-Strophanthin Boehringer.

I. Kästchen mit Ampullen, welches sich länger als vier Jahre in meinem Besitze befindet.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1.	0,1 mg	Kein Stillstand in 60 Minuten	
2.	0,1 „	do.	
3.	0,1 „	do.	
4.	0,2 mg	32,5	35,8
5.	0,2 „	37	
6.	0,2 „	38	

II. Kästchen mit Ampullen, von der Fabrik empfangen am 14. 7. 1915.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1.	0,1 mg	Kein Stillstand in 60 Minuten	
2.	0,1 „	do.	
3.	0,1 „	do.	
4.	0,1 „	do.	
5.	0,2 mg	30	
6.	0,2 „	32	32,7
7.	0,2 „	35	
8.	0,2 „	34	

III. Kästchen mit Ampullen, von der Fabrik empfangen am 23. 3. 1916.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1.	0,1 mg	10,5	
2.	0,1 „	11	10,6
3.	0,1 „	10.5	
4.	0,1 „	10,5	
5.	0,2 mg	5,5	
6.	0,2 „	6	5,7
7.	0,2 „	5,5	
8.	0,2 „	6	

IV. Ein vor einigen Jahren aus der Fabrik empfangenes, noch versiegeltes Röhrchen mit der Aufschrift: „0,25 g Strophanthin Boehringer crist. n. Heffter" wird am 14. 11. 1916 geöffnet; die Lösungen sind am Tage der Herstellung untersucht.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1.	0,1 mg	7,75	
2.	0,1 „	8	7,8
3.	0,1 „	7,5	
4.	0,1 „	8	
5.	0,2 mg	5,5	
6.	0,2 „	5,5	5,5
7.	0,2 „	5,5	
8.	0,2 „	5,5	



B. g-Strophanthin Thoms.

I. Kästchen mit Ampullen, welches sich länger als drei Jahre in meinem Besitze befindet.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1.	0,1 mg	14	14
2.	0,1 „	14	
3.	0,1 „	14	
4.	0,1 „	14	
5.	0,2 mg	9,5	8,9
6.	0,2 „	9	
7.	0,2 „	8	
8.	0,2 „	9	

II. Ein vor einigen Jahren aus der Fabrik empfangenes, noch versiegeltes Röhrchen mit der Aufschrift: „Strophanthin Thoms crist. 2 g“, wird am 11. 12. 1916 geöffnet; die Lösungen sind am Tage der Herstellung untersucht.

Nummer der Versuche	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Zeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Dieselbe im Durchschnitt
1.	0,1 mg	12	11,7
2.	0,1 „	11,5	
3.	0,1 „	11,5	
4.	0,1 „	11,75	
5.	0,2 mg	8	8
6.	0,2 „	8	
7.	0,2 „	8	
8.	0,2 „	8	

Die angegebenen Werte stammen aus grossen Versuchsreihen und erbringen den Beweis für meine seit längeren Jahren bestehende Vermutung, dass wässrige Strophanthinlösungen, selbst wenn sie steril sind, im Laufe der Zeit an Wirksamkeit verlieren. Bezüglich der beiden von mir als Vergleichsobjekte benutzten, frisch bereiteten Lösungen habe ich zu bemerken, dass beim g-Strophanthin die in den Ampullen gelöste und die Standardsubstanz die gleiche ist. Dagegen enthalten die Boehringer'schen Phiolen das amorphe k-Strophanthin, während ich zur Prüfung die kristallinische Modifikation nach Heffter herangezogen habe. Die gefundenen Resultate sind aus umstehender Zusammenstellung ersichtlich.

Um die fortschreitende Wertabnahme des Inhalts der k-Strophanthinampullen zu erkennen, geht man am besten von dem Valor der frisch bereiteten Lösung (Nr. IV) aus. Nach einer achtmonatigen Aufbewahrungszeit (Nr. III) lässt sich bei 0,2 mg kaum ein Unterschied in der Wirkung nachweisen, während 0,1 mg einen Rückgang des Effektes zeigt. Nach Verlauf von fünfviertel Jahren (Nr. II) haben sich die Verhältnisse so verschoben, dass die Wertigkeit von 0,2 mg auf ein Sechstel der ursprünglichen gesunken, 0,1 mg aber bereits wirkungslos geworden ist. Dieser Valor bleibt fast unverändert, indem bei dem Präparat Nr. I,



Nummer der Präparate	Menge der Substanz in 50 ccm Nährflüssigkeit	Durchschnittszeit bis zum Eintritt des V.-Stillstandes in Minuten	Aufbewahrungszeit der Präparate bis zum Untersuchungstermin
		A. k-Strophanthin Boehringer.	
I.	0,1 mg	Kein Stillstand	Länger als 4 Jahre
	0,2 „	35,8	—
II.	0,1 mg	Kein Stillstand	1¼ Jahr
	0,2 „	32,7	—
III.	0,1 mg	10,6	8 Monate
	0,2 „	5,7	—
IV.	0,1 mg	7,8	Frisch bereitete Lösung
	0,2 „	5,5	—
		B. g-Strophanthin Thoms.	
I.	0,1 mg	14	Länger als 3 Jahre
	0,2 „	8,9	—
II.	0,1 mg	11,7	Frisch bereitete Lösung
	0,2 „	8	—

welches sich länger als vier Jahre in meinem Besitze befindet, kein nennenswertes Fortschreiten der Abnahme mehr stattgefunden hat, weil die bei 0,2 mg allerdings vorhandene Differenz in Anbetracht der langen Zeit als gering bezeichnet werden muss. Diese Sachlage erlaubt die Annahme, ungefähr die Frist eines Jahres als den kritischen Punkt zu betrachten, wo der Valor des Inhalts der k-Strophanthinampullen in stärkerer Weise zu sinken beginnt. Im Gegensatz dazu ergibt die Wertbestimmung des Inhalts der länger als drei Jahre von mir aufbewahrten g-Strophanthinampullen (Nr. I) im Vergleich mit der frisch hergestellten Standardlösung Nr. II bei 0,2 mg fast vollständige Uebereinstimmung, während der Valor von 0,1 mg in drei Jahren ebenso unbedeutend gesunken ist, wie bei Nr. III des k-Strophanthins in acht Monaten.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen bestätigen in vollem Umfange die Beobachtungen von Thoms[1]). Als mir diese Arbeit zur Kenntnis gelangte, waren meine Experimente abgeschlossen, so dass die übereinstimmenden Resultate unabhängig voneinander gewonnen worden sind. Thoms ermittelte durch subkutane und intravenöse Injektionen bei weissen Mäusen die Dosis tolerata und letalis steriler Lösungen beider k-Strophanthine. Es wurde festgestellt, dass die Toxizität schon in wenigen Tagen bedeutend nachliess und die doppelte Menge der ursprünglichen Dosis letalis nach einwöchiger Aufbewahrung der Lösungen keinen Exitus mehr hervorrief. Da diese Abnahme noch weitere Fortschritte machte, kam Thoms zu dem Vorschlage, nur frisch bereitete k-Strophanthinlösungen zu verwenden. Dagegen erwiesen sich sterile Lösungen des g-Strophanthins, welche ebenfalls in der oben angegebenen Weise geprüft wurden, mehrere Wochen hindurch als unverändert toxisch. Zu der

1) H. Thoms, Alte und neue Aufgaben der pharmazeutischen Chemie und insbesondere über die biologische Prüfung der Arzneimittel. Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft. 1913. S. 452.



Erkenntnis, dass wässrige Strophanthinlösungen unter gewissen Umständen eine Verschiedenheit ihrer Wertigkeit zeigen, bin ich bereits zwei Jahre[1]) vor der Thoms'schen Veröffentlichung gelangt.

Die Wertabnahme beruht auf einer Zerlegung des Strophanthins in seine therapeutisch unwirksamen Komponenten, nämlich eine Zuckerart und andere organische Verbindungen. Diese Aufspaltung der Glykoside wird bewirkt durch Zusatz von Säuren und Alkalien, Kochen mit Wasser und Enzyme. Auch die frischen Arzneipflanzen erleiden beim Trocknen und Lagern, wie bereits Schoonbroodt[2]) in den sechziger Jahren des vorigen Jahrhunderts festgestellt hat, Veränderungen ihrer chemischen Bestandteile. Solche Umsetzungen beruhen nach unserer heutigen Kenntnis auf dem Einflusse von Enzymen[2]), welche teils aufbauende, teils abbauende Tätigkeit entfalten können. Die Hauptgruppen derselben bilden die Hydrolasen, Koagulasen und Oxydasen; zu den ersten gehören die Glykosidasen, welche das Glykosidmolekül zersprengen. Dass auch tierische Fermente im gleichen Sinne wirken können, ist von mir nachgewiesen worden[3]). Bei Darstellung der aktiven Körper aus den Drogen können hydrolytische Enzyme unzerstört in die chemischen Endprodukte übergehen. Dies wird besonders dann nicht unwahrscheinlich sein, wenn die letzteren amorph sind und bei niederer Temperatur, sowie anderen zur Erhaltung der Enzyme günstigen Umständen gearbeitet wird. Bleiben aber diese erforderlichen Bedingungen unerfüllt, so findet der Uebergang von Hydrolasen in das chemische Präparat unter keinen Umständen statt. Dieser Fall trifft zu, wenn ein kristallinisches Glykosid durch Anwendung von Kristallisationsmitteln gewonnen wurde, in welchen Enzyme unlöslich sind. Es ist aber wohl mit Sicherheit anzunehmen, dass durch die chemischen Eingriffe immer eine Schädigung[4]) der Enzyme bedingt wird, dieselben also in dem Endprodukt nicht die gleiche Wirksamkeit entfalten können, wie in der Droge.

Abgesehen von diesen fermentativen, können auch rein chemische Prozesse bei dem langsamen Abbau des Strophanthins in den wässrigen Lösungen der Ampullen mitwirken. Es ist möglich, dass bei Benutzung alkalischen Glases von der Phiolenwand Alkali an den Inhalt abgegeben und auf diesem Wege das Strophanthin durch hydrolytische Vorgänge geschädigt wird. In Uebereinstimmung damit habe ich nachgewiesen, dass die Flüssigkeit in den mit Nr. II bezeichneten Ampullen vom 14. 7. 1915 alkalisch geworden ist, während eine frisch bereitete wässrige Lösung des amorphen k-Strophanthins neutral reagiert. Auch die mit Nr. I bezeichneten g-Strophanthinampullen, welche sich länger als drei Jahre in meinem Besitze befinden, zeigen eine alkalische Reaktion ihres

1) A. Holste, Ueber die Bestimmung des pharmakologischen Wirkungswertes der Blätter von Digitalis purpurea. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911. Bd. 66. S. 162.

2) A. Tschirch, Die Enzyme in ihrer Bedeutung für die Pharmakognosie. Apothekerzeitung. 1913. Nr. 86. S. 866.

3) A. Holste, Ueber das Verhalten der Stoffe der Digitalingruppe gegen Fermente (Enzyme). Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1912. Bd. 68. S. 323.

4) L. Rosenthaler, Ueber die Verbreitung emulsinartiger Enzyme. Arch. d. Pharmazie. 1913. Bd. 251. S. 58.



Inhalts. Selbst wenn eine in technischer Beziehung möglichst gute Glassorte verwendet wird, scheint sich das durch die Phiolenwand bedingte Alkalischwerden der Strophanthinlösungen auf die Länge der Zeit nicht mit Sicherheit vermeiden zu lassen. Wenn also die Annahme der auf diese Weise verursachten chemisch-hydrolytischen Spaltung richtig ist, besteht auch die Folgerung zu Recht, dass das kristallinische g-Strophanthin diesen Einwirkungen grösseren Widerstand entgegenzusetzen vermag, als das amorphe k-Strophanthin. Ob diese chemische gleichzeitig mit der enzymatösen Aufspaltung vor sich gehen kann, oder ob beide sich gegenseitig ausschliessen, möchte ich unentschieden lassen; die von mir experimentell erwiesene Tatsache der Wertabnahme findet auch auf einem dieser Wege eine genügende Erklärung.

Den alleinigen Widerspruch zwischen Thoms und mir, welcher hinsichtlich der zu diesen Vorgängen erforderlichen Zeit zu bestehen scheint, glaube ich dadurch erklären zu können, dass die Spaltungen in den geschlossenen Ampullen verzögert, bei Zutritt von Luft aber beschleunigt werden. Die von mir hergestellten Verdünnungen des Inhalts der k-Strophanthinphiolen liessen im Verlauf von 6—8 Stunden eine erhebliche Verringerung ihres Standards erkennen, so dass ich gezwungen war, zur Fortsetzung meiner Versuche, nach Ablauf einer gewissen Zeit, stets neue Ampullen zu öffnen.

Es ist also von mir der Beweis erbracht worden, dass die g-Strophanthinlösungen ihren Valor mehrere Jahre lang unverändert halten, während diejenigen des k-Strophanthins ungefähr nach Ablauf eines Jahres an Wertigkeit verlieren. Dieser Umstand spielt für die praktische Verwendbarkeit der k-Strophanthinampullen eine grosse Rolle. Der Arzt kann nämlich nicht wissen, ob ihm frische und infolgedessen sehr aktive Füllungen zur Verfügung stehen, oder ob er ältere Phiolen benutzt, welche eine Herabsetzung ihrer Wirksamkeit erlitten haben. Auf diese Weise erklären sich die widersprechenden Angaben Fraenkel's und Starck's hinsichtlich der bei intravenösen Injektionen zu gebrauchenden k-Strophanthinmengen. Der erstere[1]) schlägt vor, zur sicheren Vermeidung der von ihm beobachteten, unerwünschten Nebenwirkungen — Frostanfälle und Temperatursteigerungen, sowie als Zeichen beginnender Kumulation Erbrechen und Darmstörungen — im allgemeinen keine höhere Dosis als 0,75 mg k-Strophanthin zu verwenden, zumal diese einen vollen therapeutischen Erfolg sicher verbürge. Starck[2]) dagegen injizierte bis zu 1,25 mg pro dosi, einmal sogar an drei aufeinander folgenden Tagen im ganzen 2,25 mg, ohne Nebenwirkungen oder Kumulationserscheinungen zu beobachten. So wird es verständlich, dass nach intravenöser Applikation von Strophanthindosen, welche bei Verwendung älterer Ampullen als richtig erprobt sind, bedrohliche Symptome, selbst Exitus eintreten können, sobald der Inhalt frisch gefüllter Phiolen benutzt wird. Zur Er-

1) A. Fraenkel, Zur Digitalistherapie. Vortrag auf dem 23. Kongress für Innere Medizin. 1906.

2) H. Starck, Ueber intravenöse Strophanthintherapie. Deutsche med. Wochenschrift. 1907. Nr. 12.



klärung der von Curschmann[1]) berichteten beiden Fälle, in welchen einerseits schwerer Kollaps, andererseits sogar der Tod als Folge einer k-Strophanthininjektion beobachtet wurde, dient meines Erachtens, abgesehen von der eben geschilderten Möglichkeit, auch die nachstehende. Das k-Strophanthin beeinflusst, wie ich festgestellt habe, das isolierte Froschherz stärker als das g-Strophanthin. Infolgedessen wurde auch das eingangs beschriebene, schockartige Eintreten des Ventrikelstillstandes beim k-Strophanthin von mir häufiger beobachtet, als beim g-Strophanthin. Wenn ich mir auch wohl bewusst bin, dass es ein grosser Fehler ist, experimentell ermittelte, pharmakologische Tatsachen in vollem Umfange auf den Menschen zu übertragen, so halte ich mich doch in diesem Falle für berechtigt, dem Vorschlage Curschmann's, die Strophanthindosis für intravenöse Injektion auf maximal 0,5 mg herabzusetzen, aus voller Ueberzeugung zuzustimmen. Auch Faber[2]) empfiehlt diese Dosis als die höchste und gleichzeitig zur ersten Injektion nicht mehr als 0,3—0,4 mg zu verwenden. Auf diese Weise wird das Eintreten gefahrdrohender Erscheinungen unter allen Umständen verringert. Andererseits aber ist die Forderung aufzustellen, dass sämtliche in die Hände des Arztes gelangenden Strophanthinlösungen nicht nur physiologisch auf einen bestimmten Valor eingestellt, sondern auch auf die dauernde Konstanz desselben nachgeprüft werden müssen.

---

1) H. Curschmann, Ueber Gefahren der intravenösen Strophanthinbehandlung. Therap. Monatshefte. 1916. H. 6. S. 284.

2) J. Faber, Ueber intravenöse Strophanthininjektionen. Münchener med. Wochenschr. 1917. Nr. 8. S. 265.

XII.

Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Giessen (Vereinslazarett)
(Direktor: Prof. Dr. Voit).

Ueber die Bewertung des Wasser- und Konzentrationsversuches im ödemfreien Stadium der Nephritis.

Von

Dr. med. et phil. **Erwin Becher,**
Assistent der Klinik.

Die von Volhard angegebene Wasserausscheidungs- und Konzentrationsprobe wird neben einer Reihe von anderen Funktionsprüfungen der Niere häufig ausgeführt. Ueber den Ausfall der Proben bei der Feldnephritis ist von mehreren Autoren berichtet worden. Jede der einzelnen Proben wird in der Regel für sich betrachtet, und es wird für die Konzentrationsfähigkeit einerseits und das Wasserausscheidungsvermögen andererseits ein besonderes Urteil abgegeben. Ich habe bei einer Reihe von Nephritiden die Proben mehrfach ausgeführt und beobachtete, dass manchmal die eine oder die andere der beiden Funktionsprüfungen schlechter wurde, während der Zustand des Kranken unverändert oder sogar gebessert erschien. In diesen Fällen fiel dann die andere Probe viel besser aus. Man muss beide Proben zusammen berücksichtigen. Es kann der schlechte Ausfall der einen Probe durch den günstigen der anderen ausgeglichen werden. Ein Versuch allein prüft nur einen Teil der Nierenfunktion, durch Ausführung beider Versuche wird die ganze Nierenarbeit besser gezeigt. Um über das Resultat des Wasser- und Konzentrationsversuches ein einheitliches Resultat zu bekommen, habe ich den hundertsten Teil des beim Wasserversuch ausgeschiedenen Urins zu den beiden letzten Stellen des bei der Konzentrationsprobe erhaltenen spezifischen Gewichtes addiert. Die so erhaltene Funktionszahl hat keine bestimmte Bedeutung für die Ausscheidung fester Bestandteile, wie etwa der aus der Tagesmenge und ihrem spezifischen Gewicht berechnete Häser'sche Koeffizient. Bei den Proben handelt es sich um zwei, an zwei aufeinander folgenden Tage ausgeführte Versuche ganz verschiedener Art. Eine Berechnung der in einer bestimmten Zeit ausgeschiedenen festen Substanzen ist aus den beiden Versuchen nicht möglich. Wir erhalten durch die eben angegebene Addition nur eine Zahl, die rein empirisch zur Orientierung über die Nierenfunktion dienen kann. Wir müssen dabei die Voraussetzung machen, dass eine Erhöhung oder Erniedrigung des spezifischen Gewichtes um eine bestimmte Zahl x bei der Konzentrationsprobe für die Nierenfunktion etwa soviel ausmacht wie eine Mehr- oder Wenigerausscheidung von x mal 100 ccm Urin bei der Wasserprobe. Wir wollen ein Beispiel anführen: Wenn ein Patient beim Wasser-



versuch 1500 ausscheidet und beim Konzentrationsversuch bis 1020 konzentriert, so beträgt die Funktionszahl 15 + 20 also 35; wenn sich nun die Nierenfunktion verschlechtert, so ist es nach unserer Annahme gleich, ob bei den nächsten Versuchen 1000 ausgeschieden wird und bis 1020 konzentriert wird, oder ob die Wasserprobe 1500 und Konzentrationsprobe 1015 ergibt; die Funktionszahl beträgt in beiden Fällen 30. Man kann tatsächlich beobachten, wie bei Nephritiden, die im ödemfreien Reparationsstadium längere Zeit hindurch klinisch keine Aenderung im Befinden zeigen, bei annähernd gleich bleibender Funktionszahl die einzelnen Komponenten derselben verschieden sind (Fall 9). Ferner kann bei Besserung des Zustandes und bei Steigen der Funktionszahl nur die eine Probe besser werden, und die andere unverändert bleiben, ja sogar um einen geringen Betrag schlechter ausfallen (Fall 7). Es können auch bei Besserung und Verschlechterung der Funktionszahl beide Komponenten sich in demselben Sinne ändern (Fall 1 und 3). Aus vielen Fällen der Tabelle ist zu ersehen, wie nur durch Berücksichtigung beider Proben eine Orientierung über die Funktion möglich ist. Beachtet man nur eine Probe, kann man irregeleitet werden. Es kann der ungenügende Ausfall eines Versuches durch den guten Ausfall des anderen kompensiert, ja sogar überkompensiert werden. Ich habe die Proben auch bei Gesunden ausgeführt und bei Patienten mit veränderter Urinsekretion: mit grossen Urinmengen bei niedrigerem spezifischen Gewicht einerseits und bei Leuten mit geringen Urinmengen und etwas erhöhtem spezifischen Gewicht anderseits. Diese Patienten waren nicht nierenleidend und hatten auch keine mit den Nieren in Zusammenhang stehende Erkrankung anderer Organe. Während die Funktionszahl keine grosse Differenz aufwies und wie beim Normalen zwischen 35 und 40 lag, fielen die einelnen Proben sehr verschieden aus (Fall 22, 23, 24 und 25). Beim Fall 24 war die Wasserausscheidung schlecht und beim Fall 25 die Konzentration schlecht. Durch die andere Probe wird das schlechte Resultat ausgeglichen. Auch aus diesen letzten Versuchen ist zu ersehen, dass die Addition der genannten Zahlen, d. h. die Funktionszahl rein empirisch brauchbar ist. Der Ausfall der einzelnen Proben richtet sich in vielen Fällen etwas nach dem Verhalten der täglichen Urinmenge: ist dieselbe hoch, so wird gut ausgeschieden, ist das spezifische Gewicht hoch, wird gut konzentriert (Fall 24 und 25). Doch ist das keineswegs immer so. Man kann durchaus nicht aus der Tagesmenge und dem spezifischen Gewicht derselben auf die Nierenfunktion schliessen; addiert man hierbei die entsprechenden Zahlen, so ist die Summe in allen Fällen annähernd gleich, um 30, wie aus der Tabelle zu ersehen ist. Man muss eben zur Funktionsprüfung die Niere besonders belasten und eine gewisse Zeit berücksichtigen.

Die Versuche wurden in etwas anderer Weise gemacht wie Volhard angegeben hat, besonders der Konzentrationsversuch. Bei der Ausführung des letzteren bekommen die Patienten, nachdem sie abends um 6 Uhr etwa $^1/_4$ Liter Flüssigkeit zu sich genommen haben, bis zum folgenden Morgen 11 Uhr, also 17 Stunden lang, nichts zu trinken. Die Patienten entleeren dann in gewohnter Weise ihren Urin bis morgens 9 Uhr. Es wird nun das spezifische Gewicht des zwischen 9 und 11 Uhr entleerten



Urins gemessen. Beim Wasserversuch muss der Patient, nachdem er abends um 6 Uhr wie beim Konzentrationsversuch zuletzt Flüssigkeit zu sich genommen hat, am nächsten Morgen um 7 Uhr $1^1/_2$ Liter Wasser in etwa 15 Minuten trinken, nachdem er vorher den Nachturin entleert hat. Er darf dann bis 11 Uhr morgens nichts zu sich nehmen, und es wird nun die ganze während dieser Zeit ausgeschiedene Urinmenge gemessen, nachdem vor Beendigung des Versuches nochmals Urin gelassen wird. Der Patient muss während der Versuche zu Bett liegen bleiben. Volhard lässt beim Konzentrationsversuch viel längere Zeit dursten bis 36 Stunden und bestimmt das spezifische Gewicht in Einzelportionen. Das höchst erreichte spezifische Gewicht gibt das Konzentrationsvermögen an. Beim Wasserversuch bestimmt Volhard die grösste $^1/_2$ Stundenportion, neben der Ausscheidung innerhalb 4 Stunden. Die Maximalleistungen geben genaueren Aufschluss über die Nierenfunktion wie die Werte bei unseren Versuchen, das gilt besonders für den Konzentrationsversuch. Bei der Durchführung eines 24—36 stündigen Konzentrationsversuches stösst man aber bei manchen Leuten auf Schwierigkeiten, was bei dem einfacheren und kürzeren Versuch nie der Fall ist. Es ist zu bedenken. ob durch die Vereinfachung des Versuches nicht Fehlerquellen entstehen. Es ist aber im allgemeinen immer so, dass bei hohem Konzentrationsvermögen innerhalb längerer Zeit auch das bei unserem Versuch erreichte spezifische Gewicht hoch ist und umgekehrt bei schlechtem Konzentrationsvermögen niedrig. Ich habe bei vielen Patienten auch das grösste Konzentrationsvermögen innerhalb 24—36 Stunden bestimmt und mit dem spezifischen Gewicht, welches bei dem abgekürzten Versuch innerhalb 17 Stunden erreicht wurde, verglichen. Beide Resultate sprechen in demselben Sinne, nur ist das spezifische Gewicht bei unseren Versuchen entsprechend niedriger. Die nach dem Erwachen einsetzende morgendliche Harnflut, die unter Umständen störend einwirken könnte, kommt bei unserem Versuch kaum in Betracht. Die morgendliche Harnflut ist, wenn die Patienten seit abends um 6 Uhr nichts zu trinken bekommen, überhaupt gering und hat morgens um 9 Uhr etwa 3 Stunden nach dem Erwachen der Leute aufgehört. Einer unserer Patienten mit Niereninsuffizienz (Fall 3) erreichte während des Konzentrationsversuches nur ein ganz niedriges spezifisches Gewicht von 1002—1003. Das Konzentrationsvermögen innerhalb 36 Stunden betrug hier 1008. Eine „Konzentration" auf 1002—1003 während unseres Versuches ist ein Zeichen dafür, dass die Niere überhaupt noch nicht konzentriert hatte, sondern den dünnflüssigen Urin weiter ausschied. Die insuffiziente Niere kümmert sich in den ersten Stunden überhaupt nicht viel um den Konzentrationsversuch. Sie arbeitet immer in einer bestimmten Weise und lässt sich nicht so leicht und schnell davon abbringen wie eine gesunde Niere. Die insuffiziente Niere hat ein geringeres Akkommodationsvermögen. So niedrige spezifische Gewichte bei der Konzentrationsprobe wie beim Fall 3 sind deshalb nicht als Konzentrationsbeschränkung aufzufassen, sie zeigen nur, dass die Konzentration noch nicht begonnen hatte. Aus dieser Tatsache kann man dann auf die Nierenfunktion schliessen. Daher sind die niedrigen spezifischen Gewichte bei Niereninsuffizienz doch verwendbar. Man kann natürlich zur Bildung einer Funktionszahl auch



das Konzentrationsvermögen nach Volhard, d. h. innerhalb längerer Zeit verwenden. Die Zahl wird dann entsprechend höher und in einer anderen Weise zu bewerten sein, sie gibt noch besseren Aufschluss über die Nierenfunktion. Meine Versuche über die Funktionszahl bei der Ausführung der Proben nach den Angaben Volhard's sind noch nicht abgeschlossen.

Ich will hier gleich erwähnen, dass die Versuche nur dann zur Funktionsprüfung der Niere angewandt werden können, wenn sich der Patient im Wassergleichgewicht befindet, das heisst, wenn er weder Wasser in seinen Geweben retiniert, noch solches aus Oedemen ausscheidet. Es muss, wie Volhard betont hat, bei den Proben alles Wasser zur Niere gelangen. Bei unseren Versuchen handelt es sich meist um Feldnephritiden im ödemfreien Reparationsstadium. Hier können die Proben zur Orientierung über die Nierenfunktion verwandt werden. Man kann nach dem Ausfall der Funktionszahl die Fälle einteilen in solche mit genügender, mässig herabgesetzter und mit schlechter Nierenfunktion. Beim Normalen beträgt die Funktionszahl 35—40 oder noch darüber. Bei einem Teil der Nephritiden ist trotz noch bestehender Ausscheidung von geringen Mengen Eiweiss und von Formelementen die Funktionszahl normal (Fall 5, 8, 11, 14, 17 und 18). Die Patienten fühlten sich ziemlich gesund. Die Nieren können trotz des noch bestehenden Urinbefundes schon wieder vollauf funktionsfähig sein.

Bei den Patienten mit herabgesetzter Funktionszahl habe ich durch Vergleich der Proben mit dem Resultat von Blutuntersuchungen auf Reststickstoff und Indikan eine Einteilung in zwei Gruppen vornehmen können. Die erste Gruppe mit mässig herabgesetzter Nierenfunktion hatte eine zwischen 20 und 35 gelegene Funktionszahl. Die Blutuntersuchungen ergaben keine Retention; die Leute machten meist einen leichtkranken Eindruck, hatten ab und zu Beschwerden wie Kreuzschmerzen, Mattigkeit und Kopfschmerzen; der Urinbefund war meist stärker wie bei den Fällen mit normaler Funktionszahl, jedoch durchaus nicht immer[1]). Die zweite Gruppe mit schlechter Nierenfunktion zeigte eine Funktionszahl unter 20 (Fall 2 und 4, zeitweise auch 1 und 3). Diese Fälle retinierten im Blut und machten im allgemeinen auch einen schlechteren Eindruck als die anderen. Es konnte aber keineswegs immer aus dem klinischen Eindruck, dem Aussehen, Urinbefund und Hämoglobingehalt des Blutes allein auf die Nierenfunktion geschlossen werden. Die Reststickstoffbestimmungen wurden nach dem Verfahren von Hohlweg gemacht, als obere Grenze des normalen Reststickstoffs wurden bei nüchtern entnommenem Blut 60 mg angenommen. Die Indikanbestimmungen sind nach der Methode von Haas ausgeführt worden. Pathologische Werte kann man nach den Erfahrungen von Haas von 0,13 pCt. an aufwärts annehmen, aber nur dann, wenn keine abnorm hohe Bildung von Indikan im Darm stattfindet. Der Fall 1 und 3 unserer Tabelle retinierte nur zu einer gewissen Zeit der Beobachtung, in dieser Zeit war auch die Funktionszahl unter 20. Im Fall 1 besserte sich der Zustand, die Funktionszahl stieg über 20. Eine Retention war später im Blute nicht mehr nachweisbar, während zuerst das Indikan erhöht war.

1) Eine mässige Herabsetzung der Nierenfunktion mit entsprechender Funktionszahl habe ich ab und zu auch beim Normalen beobachten können.



Der Reststickstoff war zwar noch nicht erhöht und noch eben im Bereich des Normalen. Haas hat gezeigt, dass das Indikan in manchen Fällen einen empfindlicheren Indikator für die Nierenfunktion darstellt als der Reststickstoff und bei normalem Gehalt des letzteren schon erhöht sein kann. Im Falle 3, der sich während unserer Beobachtung dauernd verschlechterte, war zuerst, als die Funktionszahl noch über 20 betrug, keine Retention im Blute nachweisbar. Bei der zweiten Blutuntersuchung waren die Werte an der oberen Grenze des Normalen. Der Reststickstoffwert von 67,75 mg ist in diesem Falle nicht mit Sicherheit als erhöht anzusehen, da das Blut, welches sonst immer nüchtern entnommen wurde, diesmal einige Stunden nach dem Abendessen, als der Patient unerwartet nachts urämische Krämpfe bekam, abgelassen wurde. Die Funktionszahl betrug einige Zeit vor diesem Aderlass noch 21. Sie sank dann weiter und erreichte nach einigen Wochen zurzeit des zweiten urämischen Krampfanfalles den Wert 13. In dieser Zeit retinierte der Patient ganz deutlich im Blut.

Die Beobachtungen zeigen, dass man sich durch den Ausfall der Wasser- und Konzentrationsprobe auch über den Blutzustand orientieren kann, man muss nur die Resultate der Proben in der angegebenen Weise kombinieren. Volhard hat geraten, die beiden Proben zusammen zu betrachten, und bei schweren Nephritiden einen schlechten Ausfall beider Proben gefunden. Ohne Kombination der Resultate kann man sich aber praktisch nicht gut orientieren und keine direkten Vergleiche mit den Blutuntersuchungen anstellen. Wie die 4 ersten Fälle der Tabelle zeigen, ist die Funktionszahl keineswegs der Stärke der Retention im Blute umgekehrt proportional. Der Fall 2, der am stärksten retinierte, hat nicht die niedrigste Funktionszahl. Die letztere kann eben nur zur Orientierung über die Nierenfunktion dienen und bis zu einem gewissen Grade angeben, ob eine Niereninsuffizienz besteht oder nicht. Die Wasser- und Konzentrationsprobe kann die Blutuntersuchung nicht vollständig ersetzen, auch nicht, wenn man beide in der angegebenen Weise kombiniert. Die einzelnen Gruppen, in welche ich die Fälle nach der Höhe der Funktionszahl einteile, sind selbstverständlich nicht scharf begrenzt, insbesondere wird das, was ich hier besonders betonen möchte, für die Grenze der Nephritiden mit und ohne Retention bei der Funktionszahl 20 zutreffen. Die letztere erlaubt nur eine mehr oder weniger grobe Orientierung über die Nierenfunktion. Die Proben haben aber den grossen Vorzug vor den anderen, dass sie überall leicht gemacht werden können, sie sind besonders da zu empfehlen, wo Blutentnahmen nicht gemacht werden können wie in der Praxis oder im Revier. Man kann aus den Proben mehr ersehen, als meistens geschieht. Sie geben nach meiner Erfahrung gerade bei der Feldnephritis im Reparationsstadium brauchbare Anhaltspunkte für die Funktion der Niere. Es darf natürlich keine Oedembereitschaft bestehen. Bei Wasserretention abnormer Art, bei Aszites, dekompensierten Vitien, ferner im Ausschwemmungsstadium von Oedemen, ist der Ausfall der Proben nicht zu verwerten. Dann ist die Funktionszahl keine reine Nierenfunktionszahl mehr. Die Funktionsprüfung hat aber im Oedemstadium viel weniger Wert als im ödemfreien Reparationsstadium. Erst im letzteren handelt es sich darum festzustellen, was die Niere wieder leistet, und ob etwa ein Soldat wieder

garnisondienstfähig ist oder noch nicht, ob Besserungsaussichten da sind, oder ob der Patient als dienstunbrauchbar entlassen werden muss. Ich glaube, dass zur Beantwortung solcher Fragen die Funktionszahl ganz geeignet ist. Ich will die beobachteten Fälle nicht eingehender beschreiben und verweise zur genaueren Orientierung auf die Tabellen. Nur auf den Fall 3 möchte ich noch kurz zurückkommen. Es bestanden dauernd Zeichen von chronischer Urämie anfänglich ohne Retention, auch bei dem ersten urämischen Krampfanfall war noch keine sichere Retention nachweisbar. Ich nahm deshalb an, dass es sich um die eklamptische Form der Urämie handelte, die Volhard von der echten Urämie abgetrennt hat. Lumbaldruck und Blutdruck stiegen während des Anfalls stark an: Patient bekam Erbrechen, sehr lebhafte Reflexe, Babinski, laute schnarchende Atmung, er wurde bewusstlos und es traten klonische, epileptiforme Krämpfe, die einige Minuten anhielten und sich mehrfach wiederholten, auf. Durch Lumbalpunktion und vorsichtiges Ablassen von Liquor trat keine Besserung ein. Als sich nach 6 Wochen die Krämpfe in genau derselben Weise wiederholten, retinierte der Patient im Blute. Es lag jetzt also eine echte Urämie vor. Die Nierenfunktionszahl war auch erheblich unter 20 gesunken. Ich schildere den Fall, um zu zeigen, wie man bei der Einteilung der Urämien vorsichtig sein muss. Die klinischen Symptome waren zu einer Zeit, wo der Patient noch nicht retinierte, nicht wesentlich anders als später, wo eine Retention sicher bestand. Es ist nicht anzunehmen, dass die seit langer Zeit bestehenden urämischen Erscheinungen zuerst durch Hirnödem und von einer gewissen Zeit ab durch retinierte Stoffe bedingt waren. Wahrscheinlicher scheint es uns, dass die Retention von gewissen Stoffen immer die Ursache war. Wir erwähnten schon, dass Haas die wichtige Tatsache festgestellt hat, dass Indikan bei normalem Reststickstoff retiniert sein kann. Ebensogut können zu einer Zeit, wo im Blute noch keine Retention nachgewiesen werden kann, die die Urämie verursachenden Stoffe doch schon erhöht sein. Ihre Erhöhung braucht auf den Reststickstoff keinen nachweisbaren Einfluss auszuüben. Schon kurze Zeit nach der ersten Blutuntersuchung, die normale Werte ergab, war die Funktionszahl niedrig: 21, was auch im Sinne einer Retention verwertet werden kann. Starke Erhöhungen des Lumbaldruckes habe ich auch bei einer Reihe echter Urämien mit starker Retention im Blute gesehen, auch bei solchen, die klinisch nicht das Bild der eklamptischen Form darboten. Die Lumbaldrucksteigerung kann nicht zur Unterscheidung von eklamptischer und echter Urämie verwandt werden.

Bei unseren Fällen handelt es sich meist um diffuse Glomerulonephritiden. Die Blutdrucksteigerung, die, wie mehrere Beobachter betont haben, bei der Feldnephritis oft nur kurze Zeit anhält, fehlte oft. Man braucht in diesen Fällen dann nicht ohne weiteres eine herdförmige Form anzunehmen, wenn man die Patienten im Reparationsstadium ohne Blutdrucksteigerung in Beobachtung bekommt. Wie die Proben bei anderen Nierenentzündungen sich verhalten, und ob die Funktionszahl dabei ebenso zu bewerten ist, kann ich nicht sagen. Ich möchte noch auf eins aufmerksam machen. Es ist bekannt, dass die Nierensekretion in nicht geringem Masse nervösen Einflüssen unterliegt, und dass die Harnsekretion durch dieselben gesteigert werden kann. Bei Neurasthenikern ist deshalb das



Resultat der Wasserproben mit Vorsicht aufzunehmen, besonders dann, wenn ein Patient bei dem Versuch selbst weiss, worum es sich handelt. Es muss ausserdem noch eine andere Tatsache berücksichtigt werden. Bei chronischen Glomerulonephritiden steigt beim Eintreten von urämischen Zuständen das in der Regel niedrige spezifische Gewicht manchmal bis 1015 oder noch darüber an. Bei der Konzentrationsprobe kann ein spezifisches Gewicht von 1020 erreicht werden. Die Funktionszahl darf bei diesen Fällen nicht in der angegebenen Weise bewertet werden, sie kann trotz starker Retention im Blut über 20 liegen. Mit dem Ansteigen des spezifischen Gewichtes sinkt dann, ohne dass sichtbare Oedeme aufzutreten brauchen, die Urinmenge, und es steigt der Eiweissgehalt. Ist der letztere, wie in vielen Fällen, sehr hoch, so wird dadurch das spezifische Gewicht des Urins auch beeinflusst. Während des urämischen Stadiums gibt die Funktionszahl keinen sicheren Aufschluss über die Nierenfunktion.

Uebersicht

Nummer	Name	Anamnese	Albumen pM.	Sediment	Durchschnittlich tägl. Urinmenge	Durchschnittlich spez. Gewicht	Herz	[illegible]
1.	Do.	Vor einem halben Jahre im Felde an Nierenentzündung und Luftröhrenkatarrh erkrankt. Anfänglich öfters stärkere Blutausscheidung im Urin. Keine Schwellungen.	1/4	Viele Leukozyten, vereinzelte Erythrozyten u. granul. Zylinder.	etwa 2000	um 1012	Nicht verbreitert, an der Spitze ein akzidentelles, systolisches Geräusch.	[illegible]
2.	Vo.	Vor einem Jahre im Felde an Nierenentzündung erkrankt. Anfänglich bestanden starke Schwellung. Pat. hat öfter Kopfschmerz und Schwindel, er fühlt sich sehr schwach.	2—3	Viele Leukozyten, vereinzelte Erythrozyten, ganz spärliche hyaline Zylinder.	2000	um 1010	Nach links verbreitert, an der Spitze ein blasendes systolisches Geräusch, der 2. Aortenton ist akzentuiert.	150–[illegible]
3.	Oh.	Erkrankte vor drei Jahren an Nierenentzündung, es war keine andere Krankheit voraufgegangen. Anfänglich bestanden starke Schwellungen. Nach 13-wöchigem Krankenlag. hat Pat. wieder gearbeitet, hat aber seitdem immer an Mattigkeit, Kopfschmerz, Schwindel und Brechreiz gelitten.	1—3	Viele Erythrozyt., vereinzelte Leukozyten u. granulierte Zylinder.	durchschnittlich 2000	1003 bis 1010	Nach links etwas verbreitert, der 2. Aortenton stark akzentuiert.	[illegible] während d. urämisch. Anfälle steigt der Blutdruck auf 200 bis 240 mm Hg

Zusammenfassend können wir sagen: Das Resultat der Wasser- oder Konzentrationsprobe kann jedes für sich betrachtet keinen sicheren Aufschluss über die Nierenfunktion geben. Durch Kombination der Resultate beider Versuche in der angegebenen Weise wird die Nierenfunktion in ihrer Gesamtheit besser berücksichtigt. Die Funktionszahl zeigt die Leistungsfähigkeit der Niere in allgemeinerer Weise an, als das Resultat einer der beiden Proben, welches nur über einen Teil der Nierenfunktion ein Urteil abgibt. Ein schlechtes Ausscheidungsvermögen der Niere kann durch ein gutes Konzentrationsvermögen ausgeglichen werden und umgekehrt. Die Funktionszahl ist bei Nephritiden ohne Oedembereitschaft zu einer Orientierung über die Nierenfunktion geeignet. Sie erlaubt eine Einteilung der Fälle in solche mit guter, herabgesetzter und schlechter Nierenfunktion und lässt, wenn sie sehr niedrig ist, eine Niereninsuffizienz mit Retention im Blute vermuten.

belle.

›nstiger Befund	Wasser-ausscheidungs-vermögen	Konzentrations-versuch	Funktionszahl	Rest-N im Blut mg	Indikan im Blut pCt.	Urämie	Weiterer Verlauf.
ıe Oedeme, auf d.	1) 7. 10. 16	8. 10.		18. 10.	18. 10.	Während unserer	Günstiger Verlauf. Zu-
ᵓge vereinzeltes	525	1008	13,25	57	0,135	Beobachtung	nehmende Besserung.
·men, sonst o. B.	2) 23. 10.	24. 10.				keine urämisch.	Zurückgehen der Albu-
	900	1013	22			Erscheinungen.	minurie bis auf Spuren.
	3) 7. 11.	8. 11.			23. 11.		
	1150	1012	23,5		normal		
	4) 2. 12.	3. 12.					
	1050	1015	25,5				
ıe Oedeme. Sehr	1) 20. 4. 16	21. 4.				Während der kli-	Während der Behandlung
ısses Aussehen.	750	1006	13,5			nisch. Beobacht.	keine Aenderung im Be-
ı.im Blut 70. Ueb.	2) 23. 9.	24. 4.		26. 9.	26. 9.	keine urämisch.	finden. Pat. fühlte sich
n Lungen verein-	900	1008	17	144,71	1,12	Erscheinungen.	zuletzt wohl., d. Eiweiss-
.tes Giemen.							menge ging nicht merk-
							lich zurück. Am 5. 10.
							musste Pat. entlassen
							werden. Wie ich nach-
							träglich erfahren habe,
							ist er inzwischen an einer
							Nierenentzündung ge-
							storben. Näheres darüb.
							ist mir nicht bekannt.
ne nachweisbaren	1) 22. 6. 16	23. 6.				Pat. hat bis jetzt	Der Zustand des Pat. hat
:deme, Pat. sieht	1500	1010	25			zweimal einen	sich während d. klinisch.
. Gesicht zeitweise	2) 23. 9.	24. 9.		13. 9.	13. 9.	urämischen An-	Beobachtung verschlim-
icht gedunsen aus.	1000	1011	21	56	normal	fall gehabt (Be-	mert. Es besteh. dauernd
ɔ. i. Blut 70. Lum-	3) 11. 11.	12. 11.		18. 10.	18. 10.	wusstlosigkeit,	urämische Beschwerden,
.ldruck 250 mm	1250	1002	14,5	67,75	an der oberen	Krämpfe, Reflex-	Kopfschmerz, Schwindel.
asser, i. urämisch.					Grenze d.	steigerung, Ba-	zeitweise Erbrechen, be-
nfall 500 mm. Bei-					Normalen.	binski, Zungen-	sonders in d. letzten Zeit.
:rseits Retinitis al-	4) 28. 11.	29. 11.			30. 11.	biss, Erbrechen,	
ɔminurica. S. o. B.	1000	1003	13		0,155	tiefe, laute At-	
				26. 12.	26. 12.	mung) am 18.10.	
				76,24	0,175	und am 30. 11.	





Nummer	Name	Anamnese	Albumen pM.	Sediment	Durchschnittlich tägl. Urinmenge	Durchschnittlich spez. Gewicht	Herz	Blutdruck mm Hg
4.	Le.	Bekam vor 5 Jahren im Anschluss an einen Scharlach eine Nierenentzünd. Schwellungen sollen nicht bestanden haben. Die Krankheit heilte angeblich. Pat. litt aber in den folgenden Jahren öfter an Kopfschmerz. u. Schwindel. Im Sept. 1916 eingezogen, erkrankte er schon nach einigen Tagen mit Schwellungen an den Füssen.	1—3	Viele Erythrozyt., Leukozyten, hyaline und granulierte Zylinder.	etwa 2300	um 1010	Spitzenstoss hebend, Verbreiterung nach links. An der Spitze und über dem unteren Sternum Galopprhythmus, an der Spitze ausserdem ein lautes systolisches Geräusch. 2. Aortenton akzentuiert.	170
5.	Ch.	Erkrankte vor einem Jahre im Felde an Nierenentzündung. Anfänglich bestanden Schwellungen.	¼—1	Viele Erythrozyt., Leukozyten, hyaline, granulierte und Zellzylinder.	1500	1015	o. B.	115
6.	Am.	Vor einem halben Jahre in der Garnison an Nierenentzündung erkrankt. Anfänglich Oedeme. Klagen über Herzklopfen u. Kreuzschmerzen.	¼—3	Reichliche Leukozyten, vereinzelte Erythrozyten u. granul. Zylinder.	1700	1010	Nicht verbreitert. Ueb. dem unteren Sternum ein leis. systolisches Geräusch, der 2. Aortenton ist akzentuiert.	155 n. Schw[illegible] den d. Oed[illegible] sinkt d[illegible] Blutdr[illegible] auf 1[illegible]
7.	Fe.	Vor einem halben Jahre in Urlaub aus Mazedonien an Malaria erkrankt. Einige Wochen später tritt eine akute Nierenentzündung hinzu. Anfänglich starke Schwellungen. Keine subjektiven Beschwerden.	¼—¾	Zahlreiche Erythrozyten, wenige Leukozyten und granul. Zylinder.	1500	1015	o. B.	130
8.	Da.	Im April 1916 in Frankreich mit Schwellungen an den Beinen und Schmerzen im Rücken erkrankt. Es wurde Nierenentzündung festgestellt.	weniger als ¼	Viele Leukozyten, vereinzelte Erythrozyten.	1900	1015	o. B.	130
9.	Fr.	Vor einem halben Jahre in Frankreich an Nierenentzündung erkrankt; zuerst bestanden Schwellungen. Pat. klagt zeitweise über Schmerzen im Kreuz, Kopfschmerzen und Schwindel.	Spuren bis ¼	Vereinzelt. Leukozyten, Erythrozyten u. hyaline Zylinder.	1600	1012	Leichte Akzentuation d. 2. Aortentons.	130



				R. N im Blut mg	Indikan im Blut pCt.	Urämie	Weiterer Verlauf.
		1. ,10 29. 11. 1010	15 15,5	21. 11. 162,88	21. 11. 0,8	Am 25. 12. 1916 traten urämisch. Erscheinungen auf, starke Kopfschmerzen, Erbrechen; 3 Tage später Exitus.	Die Oedeme verschwinden schon am Tage n. der Aufnahme. Das rechtsseitige Transsudat schwindet nach wenigen Wochen. Am 28. 12. 1916 Exitus, nachdem vorher einige Tage lang klinische Symptome von echter Urämie bestanden.
—	1) 20. 4. 16 1100 2) 2. 8. 2100 3) 10. 11. 1750	21. 4. 1020 3. 8. 1018 11. 11. 1022	 31 39 39,5	26. 7. normal	26. 7. normal	—	Dauernde Besserung des Befindens. In d. letzten Wochen fühlt sich Pat. vollständig wohl. Im Urin nur noch Spuren von Eiweiss. Im Sediment vereinzelte Leukozyten und Erythrozyten.
lich an beiden nOedeme, über ungen Giemen.	1) 16. 9. 16 1100 2) 25. 10. 1200 3) 13. 11. 1000	17. 9. 1019 26. 10. 1015 14. 11. 1018	 30 27 28	25. 9. normal	25. 9. normal	—	Die Oedeme und die Blutdrucksteigerung schwinden nach kurzer Zeit. Dann bleibt der Zustand bei geringer Eiweissausscheid. unverändert.
,lpabel. im Blut ,glich Tertianaoodien. Hb-Gedes Blutes 50. elbe steigt im d. Behandlung 0. Nach Beginn Nierenentzünd. ret. v. Oedemen en Beinen. Dieen schwinden n. zer Zeit wieder.	1) 9. 10. 16 1200 2) 25. 10. 1230 3) 11. 11. 1700 4) 28. 11. 2200	10. 10. 1012 26. 10. 1012 12. 11. 1008 29. 11. 1008	 24 24,3 25 30	25. 9. 56,04	25. 9. 0,06	—	Besserung des Befindens. Die Eiweissmenge geht bis auf Spuren zurück. Das Aussehen wird besser. Ab und zu tritt eine rasch vorübergehende Blutausscheidung im Harn auf.
—	1) 7. 10. 16 1200 2) 27. 10. 1100 3) 9. 11. 1200 4) 28. 11. 1500	8. 10. 1020 28. 10. 1020 10. 11. 1022 29. 11. 1020	 32 31 34 35	4. 10. normal	4. 10. normal	—	Rasch zunehmende Besserung. Subjektives Wohlbefinden.
ı. Reflexe. Lumdruck 140 mm sser. Hb. im Blut pCt. Sonst o. B.	1) 3. 9. 16 1850 2) 11. 11. 1300 3) 28. 11. 1400	4. 9. 1014 12. 11. 1018 29. 11. 1015	 32.5 31 29	26. 9. normal	26. 9. normal	—	Keine wesentliche Aenderung während der Behandlung.



Nummer	Name	Anamnese	Albumen pM.	Sediment	Durchschnittlich tgl. Urinmenge	Durchschnittlich spez. Gewicht	Herz	Blutdr[illegible] mm
10.	Br.	Vor 4 Monaten in Frankreich an Nierenentzündung erkrankt. Anfänglich Schwellungen. Pat. klagt noch über Schmerzen im Rücken.	$^1/_4$—$1^1/_2$	Viele Erythrozyt. und Leukozyten, vereinzelte hyaline Zylinder.	1600	1013	Geringe Akzentuation d. 2. Aortentons, sonst o. B.	1[illegible]
11.	St.	Erkrankte i. vorigen Sommer in der Garnison mit Kopfschmerzen, Brechreiz und Schwellungen an d. Füssen.	$^1/_4$—3	Viele Leukozyten, Erythrozyten u. granul. Zylinder.	2000	1010	2. Aortenton leicht akzentuiert, keine Dilatation.	Anf[illegible] 200, [illegible] Schw[illegible] d. O[illegible] 1[illegible]
12.	Ha.	Im Februar 1916 im Felde an Nierenentzündung erkrankt. Anfänglich Schwellungen.	Spuren bis $^1/_4$	do.	2200	1010	Keine Verbreiterung, geringe Akzentuation des 2. Aortentons.	125—[illegible]
13.	Br.	Vor einem halben Jahre im Felde an Nierenentzündung m. Schwellungen erkrankt. Seit einig. Wochen Malaria.	$^1/_4$	Vereinzelt. Leukozyten, Erythrozyten und granulierte Zylinder.	1500	1020	o. B.	1[illegible]
14.	Th.	Vor einem Jahre in der Garnison an Nierenentzündung erkrankt. Anfänglich Schwellungen.	$^1/_4$	Viele Leukozyten, Erythrozyten u. Zylinder all. Art.	2000	1012	Akzentuation des 2. Aortentons.	Anf[illegible] 160, [illegible]
15.	La.	Vor 7 Monaten im Felde an Nierenentzündung ohne Schwellungen erkrankt.	$^1/_4$—$1^1/_2$	Viele Erythrozyt., Leukozyten, hyaline und granulierte Zylinder.	1200	1020	o. B.	1[illegible]
16.	We.	Vor einem Jahre im Felde an Nierenentzündung erkrankt. Keine Schwellungen, oft Schmerzen i. Kreuz.	$^1/_4$—$^1/_2$	Viele Erythrozyt., spärliche Leukozyten, hyaline u. granul. Zylinder.	2000	1012	Akzentuierte 2. Basistöne.	130—1[illegible]
17.	De.	Vor einem halben Jahre im Felde an einer Nierenentzündung erkrankt. Anfänglich Schwellungen.	$^1/_4$	Viele Erythrozyt. und Leukozyten.	1500	1018	o. B.	1[illegible]
18.	Di.	Vor einem Jahre im Felde an Nierenentzündung mit Schwellungen erkrankt.	$^1/_4$	Vereinzelte Erythrozyten, Leukozyten und granulierte Zylinder.	1500	1015	o. B.	125
19.	Kr.	Leidet seit einigen Tagen an Durchfall. Bei der Untersuchung wird zufällig Nierenentzünd. festgestellt.	$^1/_4$	do.	1500	1015	o. B.	1[illegible]
20.	Ra.	Vor 8 Monaten im Felde an Nierenentzünd. erkrankt. Anfänglich Schwellungen.	Spuren bis $^1/_4$	do.	1300	1016	o. B.	125
21.	De.	Erkrankte vor einem halben Jahr an Nierenentzündung. Oft Schmerzen im Rücken. Keine Schwellungen.	Spuren	Viele Leukozyten, vereinzelte hyaline Zylinder.	1500	1015	o. B.	120



...stiger Befund	Wasser-ausscheidungs-vermögen	Konzentrations-versuch	Funktionszahl	Rest-N im Blut mg	Indikan im Blut pCt.	Urämie	Weiterer Verlauf.
—	1) 27. 10. 16 1100 2) 9. 11. 1400 3) 2. 12. 1250	28. 10. 1019 10. 11. 1020 3. 12. 1020	30 34 32,5	—	28. 11. normal	—	Während der ganzen Beobachtung gutes Befinden des Patienten. Die Eiweissausscheid. geht zurück.
...r beiden Lungen ...fen und Giemen. ...l. Beinen Oedeme, ...selben schwinden ...wenigen Tagen.	1) 24. 9. 1650 2) 10. 11. 1950	25. 9. 1020 11. 11. 1013	36,5 32,5	25. 9. normal	25. 9. normal	—	Die Oedeme verschwinden sehr schnell. Dann bleibt d. Zustand unverändert.
...maler Befund Hb. ...Blut 85.	28. 11. 16 2000	29. 11. 1011	31	—	—	—	Schnelle Besserung. Pat. fühlt sich ganz wohl.
...geschwollen. Im ...t anfänglich Ma-...aplasmodien.	3. 8. 16 1200	4. 8. 1015	27	—	—	—	Keine Aenderung.
...st Aszites und ...leme a. d. Beinen.	10. 4. 16 1700	11. 4. 1025	42	23. 2. 50,0	23. 2. 0,07	—	Günstiger Verlauf.
...exe gesteigert, ...ist o. B.	3. 6. 16 1050	4. 6. 1018	28,5	—	—	—	Günstiger Verlauf.
...er d. Lungen ver-...nzeltes Giemen. ...eine Oedeme. Hb. ...Blut 68.	5. 6. 16 1400	6. 6. 1010	24	12. 6. normal	12. 6. normal	—	Subjektiv ziemlich wohl. Durch 6 monatige Behandlung Besserung.
—	14. 11. 16 1600	15. 11. 1030	46	—	3. 12. normal	—	Keinerlei Beschwerden, günstiger Verlauf.
—	5. 6. 16 1500	6. 6. 1020	35	10. 6. normal	10. 6. normal	—	Keine Beschwerden, günstiger Verlauf.
—	20. 4. 16 1500	21. 4. 1015	30	—	—	—	Keine Beschwerden.
—	20. 8. 16 1400	21. 8. 1019	33	10. 7. normal	10. 7. normal	—	Pat. ist dauernd frei von Beschwerden.
...ebhafte Reflexe, ...sonst o. B.	5. 12. 16 1300	6. 12. 1012	25	—	—	—	Keine Aenderung während der klinischen Beobachtungszeit.



Nummer	Name	Anamnese	Albumen pM.	Sediment	Durchschnittlich tgl. Urinmenge	Durchschnittlich spez. Gewicht	Herz	[illegible]
22.	Da.	Ist wegen Lähmung der rechten Hand infolge Oberarmschuss hier in Behandl.	—	—	1500	1015	—	-
23.	Br.	Ist wegen Malaria in der Klinik behandelt worden.	—	—	1600	1014	—	-
24.	Ma.	Keine Beschwerden. Hat immer ziemlich wenig Urin.	—	—	900	1022	—	-
25.	Ne.	Hat seit einigen Monaten dauernd viel Urin.	—	—	3000	1005	—	

Literatu

1) Bruns, Klinische Erfahrungen über die akute Nierenentzündung der Kriegsteilnehmer. Zeitschr. f. klin. Med. 1916.
2) Haas, Der Indikangehalt des menschlichen Blutes unter normalen und pathologischen Zuständen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1916.
3) Hohlweg, Der Reststickstoff des Blutes unter physiologischen Bedingungen, sein

›nstiger Befund	Wasser-ausscheidungs-vermögen	Konzentrations-versuch	Funktionszahl	Rest-N im Blut mg	Indikan im Blut pCt.	Urämie	Weiterer Verlauf.
—	5. 12. 16 1800	6. 12. 1022	40	—	—	—	—
—	3. 8. 16 1850	4. 8. 1020	38,5	—	—	—	—
—	5. 12. 16 1000	6. 12. 1028	38	—	—	—	—
—	4. 12. 16 2775	5. 12. 1012	39,75	—	—	—	—

Verzeichnis.

Verhalten bei Nephritis, Urämie und Eklampsie, sowie seine Bedeutung für die Prüfung der Nierenfunktion. Med. Klinik. 1915. Nr. 12.

4) Volhard und Fahr, Die Bright'sche Nierenkrankheit. Springer, Berlin 1914.

5) Verhandlungen der ausserordentlichen Tagung des Deutschen Kongresses für innere Medizin in Warschau. Wiesbaden 1916.

XIII.

Aus dem pharmakologischen Institut Breslau.

Zur Kenntnis des Atophans und einiger Atophanderivate.

Von

Luise Rotter.

(Mit 28 Kurven im Text.)

Die 2-Phenylchinolin-4-karbonsäure findet unter dem Namen „Atophan" in den letzten Jahren sehr häufige Anwendung in der Therapie des akuten Gelenkrheumatismus und ganz besonders der Gicht. Obwohl das Mittel meistens in grossen Dosen von 1—5 g pro die dargereicht wird, sind bisher keine ernstlich schädigenden Einwirkungen auf den menschlichen Organismus bekannt geworden. Nur selten konnten nach Berichten Nebenerscheinungen beobachtet werden: Die Kranken klagen über Kopfschmerzen, Druckgefühl in der Magengegend, zuweilen über Stuhlverstopfung; bei einem Kranken mit Asthma bronchiale trat $^1/_2$ Stunde nach Atophandarreichung ein 2 Tage anhaltender Anfall auf, der stärker war als je zuvor oder später.

Das Atophan wirkt beim Menschen in spezifischer Weise lediglich stark vermehrend auf die Ausscheidung der Harnsäure ein, wie seine Entdecker Nikolaier und Dohrn[1]) in zahlreichen Versuchen gezeigt haben. Die Wirkungsweise des Atophans besteht nach ihrer Ansicht nicht in einer Ausschwemmung der grossen Mengen Harnsäure, denn sonst müsste man im Körper des gesunden Menschen ebenfalls eine Harnsäureretention annehmen, vielmehr betrachten die beiden Autoren die gesteigerte Harnsäureausscheidung als Folge einer vermehrten Bildung. Sie sehen diese Ueberproduktion an Harnsäure als eine Art toxischer Wirkung der Phenylchinolinkarbonsäure auf diejenigen Faktoren an, die bei der Harnsäurebildung in Betracht kommen, und rechnen mit der Möglichkeit, dass die Vermehrung durch gesteigerten Auf- und Abbau der Zellkernsubstanzen oder durch eine Beschleunigung der enzymatischen Oxydation der in den Muskeln gebildeten Purinbasen bedingt ist. Die Atophanwirkung auf die endogene Harnsäurebildung veranschaulichten sie durch Versuche, in denen selbst bei purinfreier Kost eine beträchtliche Vermehrung nach Atophangebrauch konstatiert werden konnte (siehe auch die unten angeführte Arbeit Starkenstein's).

Im Gegensatz zu dieser Theorie der Atophanwirkung steht Weintraud's Auffassung, dass der Angriffspunkt des Atophans[2]) [3]) die Nieren

1) Ueber die Wirkung von Chinolinkarbonsäure und ihrer Derivate auf die Ausscheidung der Harnsäure. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 93. S. 331.

2) Weitere klinische Erfahrungen mit Atophan nebst Bemerkungen über die Gicht und harnsaure Diathese. Therapeutische Monatsh. Januar 1912.

3) Die Behandlung der Gicht mit Phenylchinolinkarbonsäure (Atophan) nebst Bemerkungen über die diätetische Therapie der Krankheit. Ther. d. Gegenw. März 1911.



seien und dass deren eine Partialfunktion, die Harnsäureausscheidung, ganz elektiv von dem Mittel beeinflusst werde. Die Steigerung der Harnsäureausscheidung durch die Niere sei das Primäre bei der Atophanwirkung. Die Herabsetzung des Harnsäurespiegels im Blut und in den Geweben, die dadurch zustande kommt, führe erst sekundär zu einer gesteigerten Harnsäurebildung aus dem endogenen und, wenn solches in der Nahrung vorhanden, aus dem exogenen Purin, indem von den zur Verfügung stehenden Vorstufen eine grössere Quote als sonst zur Harnsäurebildung verwendet werde. So erklärt es sich — nach Weintraud —, dass auch der Gesunde der keine Harnsäuredepots wie der Gichtiker besitzt, selbst bei purinfreier Kost unter dem Einfluss des Atophans mehrere Tage hindurch wesentlich grössere Harnsäuremengen als gewöhnlich ausscheidet.

Beide Theorien sind von zahlreichen Anhängern weiter ausgebaut worden, ohne bisher zu einer definitiven Klärung der Wirkungsweise des Atophans geführt zu haben.

Nikolaier und Dohrn konnten seinerzeit ohne Bedenken 2-Phenylchinolin-4-karbonsäure in die Therapie einführen, da sie in einer Reihe von Tierversuchen die relative Ungiftigkeit der Substanz nachgewiesen hatten. Nach ihren Angaben zeigte ein Hahn, der an 78 aufeinanderfolgenden Tagen insgesamt 44 g Atophan erhielt, vollkommen normales Verhalten. Dagegen stellte Starkenstein[1]) in Versuchen am Huhn nach Atophandarreichung Störungen im Purinstoffwechsel fest; er fand eine auffallende Verminderung der Harnsäureauscheidung, die er auf eine Störung der Harnsäuresynthese im Vogelorganismus unter dem Einfluss des Atophans zurückführte. Weitere Untersuchungen unternahmen Nikolaier und Dohrn an Kaninchen, die nach Gaben von 1 g Atophan an 3 aufeinanderfolgenden Tagen keine Erscheinungen zeigten: Der Harn der Tiere gab alkalische Reaktion und war frei von Zucker und Eiweiss. Ebenso wurden 5 g der Substanz von einem Schwein reaktionslos vertragen. Bei Hunden traten nach Tagesdosen bis zu 3 g keine Beschwerden auf; nur einmal stellte sich nach Gaben von 2 × 2 g pro die Erbrechen ein, und Biberfeld[2]) berichtet von einem Fall, wo er einen Hund, der 2 × je 5 g Atophan mit mehrtägigem Intervall per os bekommen hatte, an einer schweren Leberdegeneration zugrunde gehen sah.

I.

Während also im allgemeinen die 2-Phenylchinolin-4-karbonsäure als ungiftig angesehen wird, haben Versuche, die ich auf Anregung von Herrn Geh. Rat Prof. Dr. Pohl am Kaltblüter anstellte, gezeigt, dass es sich nicht um einen für alle Tierklassen indifferenten Körper handelt.

Zu den folgenden Untersuchungen wurde Rana temporaria benutzt, die sich als empfindlicher als Rana esculenta erwies. Als Versuchslösung diente zunächst eine 1proz. Lösung von Atophan-Natrium (Schering).

1) Ueber die Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch Phenylcinchoninsäure. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1911. Bd. 65.

2) Zur Wirkungsweise des Atophans. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 13. S. 301.



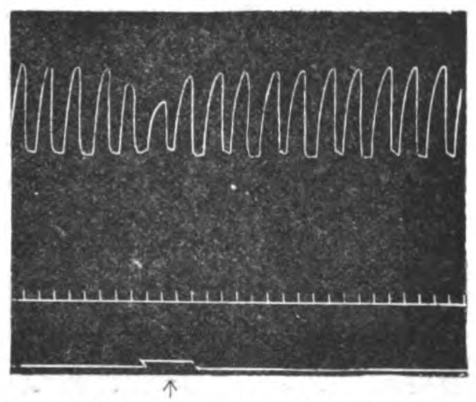
Am intakten Tiere zeigte sich nach subkutaner Injektion von 0,01 g Atophan-Na in den Kehllymphsack einer 34 g schweren Rana temporaria bereits nach $^1/_2$ Stunde auffallende Schlaffheit der Extremitäten, selten auftretende Spontanbewegungen und gleichzeitige spinale Reflexübererregbarkeit. In den folgenden Stunden nimmt die Schlaffheit zu bis zur vollkommenen motorischen Lähmung. Das Tier reagiert nicht mehr auf Kneifen und lässt sich fast widerstandlos auf das Froschbrett spannen. 5 Stunden nach erfolgter Injektion wird der Brustkorb eröffnet: Der Herzschlag ist regelmässig, kräftig und beträgt 46 Schläge pro Minute. Die Zahl der Schläge nimmt jedoch nach je 20 Minuten auf 40, 23 und 16 ab; dabei fallen Verlängerung der Diastole, später lange, diastolische Pausen auf, bis schliesslich, $6^3/_4$ Stunden nach der Injektion, absoluter, systolischer Herzstillstand eintritt. Dagegen erwiesen sich 0,005 g Atophan an einer 44 g schweren Rana temporaria als gänzlich wirkungslos; erst nach Injektion von abermals 0,005 g am folgenden Tage zeigte das Tier geringe Schlaffheit und leichte Ermüdbarkeit, während 0,0075 g von einer 40 g schweren Rana esculenta erscheinungslos vertragen wurden, so dass 0,01 g Atophan-Natrium als tödliche Grenzdosis am intakten Tier angesehen werden muss. Die Beobachtungen, welche ich bei Eröffnung des Brustkorbes nach vorangegangener subkutaner Atophan-Injektion am Froschherz wahrnehmen konnte, waren meist allmähliche Verlangsamung der Frequenz, Verlängerung der Diastole und anschliessend diastolische Pausen; sie bewogen mich, die Wirkung der Substanz auf das isoliert schlagende Froschherz zu prüfen. Ich liess dasselbe an einer der Straub'schen Vorschrift entsprechenden Vorrichtung schreiben und konnte eine Atophanwirkung schon nach Spuren deutlich erkennen. Das Einbringen eines Tropfens einer $^1/_{20}$ prom. Lösung von Atophan-Natrium in Ringerlösung genügte, um vorübergehend Kammerstillstand zu erzeugen. Die Wirkung macht sich anfangs durch Verkleinerung der Amplitude geltend; allmählich tritt Verlangsamung auf und in den letzten Minuten vor dem Kammerstillstand sind stets Gruppenbildungen von Kammerkontraktionen zu beobachten, während der Vorhof regelmässig weiterschlägt. Der nach Anwendung einer $^1/_2$ prom. Lösung erfolgende, definitive Kammerstillstand wird durch Entfernung der Giftlösung und Auswaschen des Ventrikels mit Ringerlösung nicht wieder beseitigt, während der Herzmuskel auf Berührung prompt mit einer Kontraktion reagiert. Das deutet auf eine durch Atophan hervorgerufene Störung des nervösen Apparates des Froschherzens; der Muskel selbst dagegen bleibt augenscheinlich ungeschädigt (Kurve 1a, b, c). Eine Wirkung des Atophan-Natriums auf die Gefässe konnte beim Durchströmungsversuch an der isolierten Froschextremität (Läwen-Trendelenburg) nicht beobachtet werden; ebenso war bei Anwendung einer 1—4 proz. Lösung am quergestreiften Muskel mikroskopisch keine Reaktion wahrzunehmen.

Als Versuchsmaterial diente ferner, da möglicherweise Verunreinigung des Präparates vorliegen konnte, eine durch zweimaliges Umkristallisieren aus Methylalkohol gereinigte 2-Phenylchinolin-4-karbonsäure (Schmelzpunkt bei 212° C), die mit Soda neutralisiert wurde, schliesslich auch das käufliche Atophan von Schering.



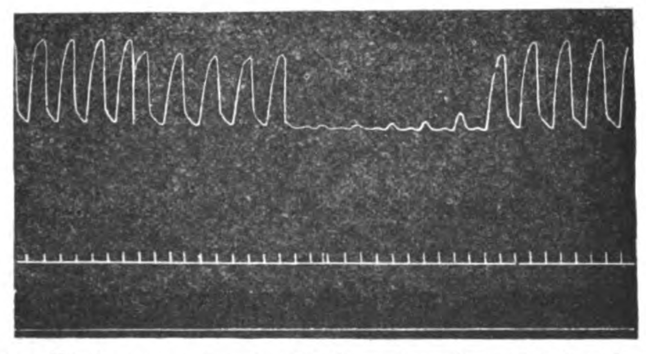
Die Wirkung der ersteren stimmt mit der soeben geschilderten durchaus überein, erscheint jedoch etwas abgeschwächt. 0,01 g des gereinigten Atophans wirken am intakten Tier erst nach mehr als 24 Stunden tödlich

Kurve 1a.



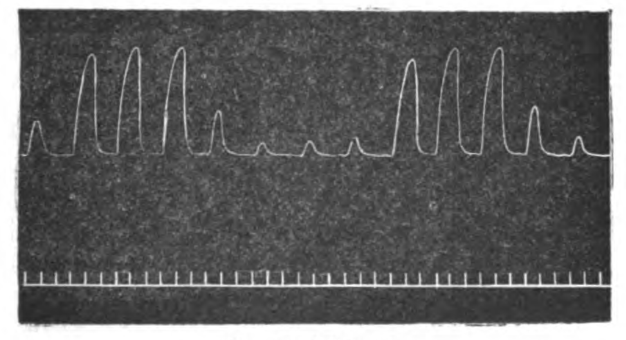
Einbringen einer Atophan-Na-Lösung 1:20000 in den Ventrikel eines Temporarienherz.

Kurve 1b.



Nach 11 Minuten Verringerung der Amplitude und vorübergehender Kammerstillstand.

Kurve 1c.

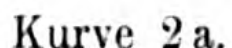


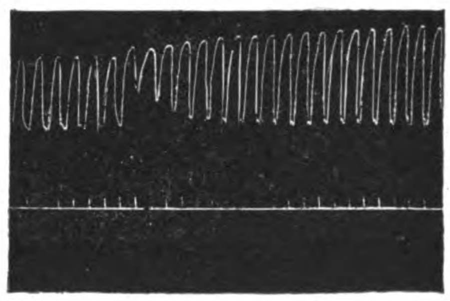
Gruppenbildung.

und am isolierten Froschherz genügt erst eine 1 prom. Lösung, um Kammerstillstand hervorzurufen, der nach Auswaschen mit Ringerlösung vorübergehend reversibel ist (Kurve 2a, b, c, d).



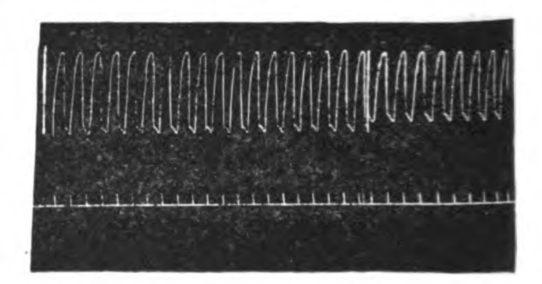
Das käufliche Atophan-Schering erwies sich ebenfalls weniger toxisch als das Atophan-Natrium; es wurde nach Neutralisation mit Natriumkarbonat in 1 proz. Lösung zur subkutanen Injektion benutzt. Es zeigte sich, dass erst nach 0,02 g der Substanz innerhalb von 24 Stunden Herzstillstand eintritt; die dem Stillstand — der weder ausgesprochen systolisch noch diastolisch ausfiel, sondern eine Mittelstellung aufwies — vorausgehenden Erscheinungen stimmen mit den oben geschilderten völlig überein. Das Gleiche gilt für den Versuch am isolierten Froschherz, das nach Einbringen einer 1 prom. Lösung von käuflichem, neutralisiertem Atophan-Schering Kammerstillstand zeigt, der nur für kurze Zeit durch Ausspülen des Ventrikels mit Ringerlösung wieder aufgehoben werden konnte.


Kurve 2a.



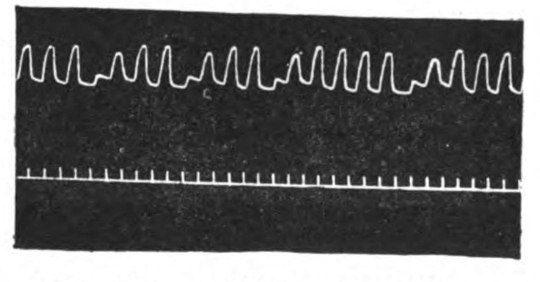
Einbringen einer Lösung 1:1000 des gereinigten Atophans in das Temporarienherz.

Kurve 2b.



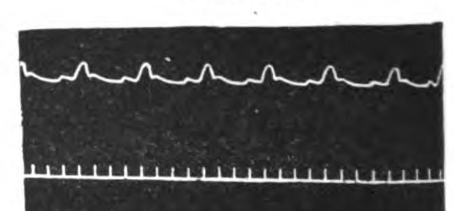
Die Amplitude nimmt nach 3 Minuten an Grösse ab.

Kurve 2c.



Nach weiteren 10 Minuten ausgesprochene Gruppenbildung.

Kurve 2d.



$^1/_4$ Stunde später ganz vereinzelte Kammerkontraktionen vor dem definitiven Stillstand.

Das gereinigte Atophan fand versuchsweise auch am Warmblüter Anwendung. Die Blutdruckmessung erfolgte wie üblich mittels Hg-Manometers und Registrierung der Pulse am Kymographion. Dem Kaninchen wurden in einem Zeitraum von $1^1/_2$ Minuten 35 mg des reinen, neutralisierten Atophans in Ringerlösung (1 pCt.) in einen Ast der V. jugularis injiziert. Das Tier zeigt während und unmittelbar nach der Injektion geringe Unruhe. Die Zahl der Pulse sinkt augenblicklich von 22 auf 6 in je 5 Sekunden, gleichzeitig nimmt die Amplitude an Grösse zu; nach 2 Minuten jedoch sind die Exkursionen an Zahl und Grösse wieder gleich denen zu Anfang des Versuches, etwa 20 Pulse in je 5 Sekunden. Diese so rasch vorübergehende Wirkung ist weniger als spezifisch, sondern vielmehr als Kontaktwirkung anzusehen.

In vorstehenden Experimenten am Kaltblüter prägt sich deutlich eine toxische Wirkung des Atophans aus, die sich neben den Erscheinungen am Zentralnervensystem vor allem in einer Lähmung des nervösen Apparates des Froschherzens zu erkennen gibt. Es war daher mit der Möglichkeit zu rechnen durch Behandlung der Tiere mit herzerregenden Mitteln die Atophanwirkung mindern, ja vielleicht völlig aufheben zu können.

Zunächst wurde das Kalzium angewendet in der Voraussetzung, dass die Systolen begünstigende Wirkung des Kalziums jene die Diastolen verlängernde Atophanwirkung beeinflussen würde. Jedoch ergaben Versuche, dass weder das in Atophanlösung gleichzeitig zugeführte Kalzium noch die Vorbehandlung eines Frosches mit Calcium chlorat. eine antagonistische Wirkung auszuüben vermag. — Ferner unternahm ich Versuche mit Koffein, das überraschenderweise die Atophanwirkung nicht nur nicht mindert, sondern im hohem Grade verstärkt; so konnte ich bei einer 27 g schweren Rana esculenta, die gleichzeitig 0,01 g Koffein und 0,01 g Atophan-Na subkutan injiziert erhalten hatte, bereits nach 28 Minuten völligen Kammerstillstand feststellen, während der Vorhof geraume Zeit weiter schlug.

Schliesslich fand am gefensterten Frosch noch das Strophanthin Anwendung; eine Reihe von Versuchen ergab selbst bei Benutzung geringster Strophanthinmengen, wie $^1/_{40}$ mg, mit gleichzeitiger Atophaninjektion in den meisten Fällen ein Ueberwiegen der Strophanthinwirkung.

Am isolierten Froschherz wurden antagonistische Versuche mit Atropin in folgender Weise angestellt: Ich brachte gleichzeitig eine $^1/_5$ prom. Lösung von Atropin und eine 1 prom. Atophanlösung in den Ventrikel hinein, doch zeigte sich keine wesentliche Beeinflussung der Atophanwirkung, abgesehen davon, dass die sonst stets auftretende Gruppenbildung ausblieb und lediglich Verlangsamung und Kleinerwerden der Exkursionen an ihre Stelle trat.

Keine der angeführten Substanzen erwies sich also als geeignet, die typische Wirkung des Atophans am intakten Tier oder am isolierten-Froschherz aufzuheben oder auch nur wesentlich zu beeinflussen.

II.

Eine Anzahl von Atophanderivaten, die von den chemischen Fabriken Höchst, Bayer (Elberfeld), Schering und Kahlbaum in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt waren, ermöglichten es zur Klärung der Frage beizutragen, von welchem Bestandteil des Moleküls der 2-Phenylchinolin-4-karbonsäure die Giftwirkung abhängig ist und inwieweit den einzelnen Derivaten eine toxische Wirkung auf den Kaltblüter zugesprochen werden kann.

Zunächst erwies sich die einfache Chinolin-4-karbonsäure oder Cinchoninsäure (Kahlbaum)[1]) $C_9H_6N.(COOH)$ als nahezu ungiftig sowohl am intakten Tier als besonders am isolierten Froschherz. Erst eine 1 proz. Lösung von Natrium cinchoninic. in Ringer vermag nach längerer Zeit die Kammerkontraktionen des isoliert schlagenden Herzens aufzuheben, eine Wirkung, die durch Auswaschen mit Ringerlösung augenblicklich reversibel

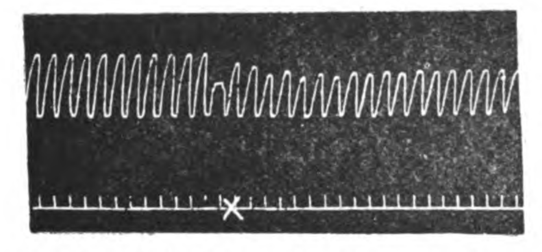
1) Die chemische Zusammensetzung der Derivate ist in der Tabelle am Schluss der Arbeit angegeben.



ist. Am intakten Tier sind dieselben Erscheinungen wie nach Atophaninjektion, jedoch in recht vermindertem Masse zu beobachten: eine tödliche Wirkung tritt erst nach Gaben von 0,05 g neutralisierter Chinolin-4-karbonsäure auf. Die stark herabgesetzte Toxizität dieser Substanz, die ein der Phenylgruppe beraubtes Atophan darstellt, erscheint bemerkenswert (Kurve 3a, b, c).

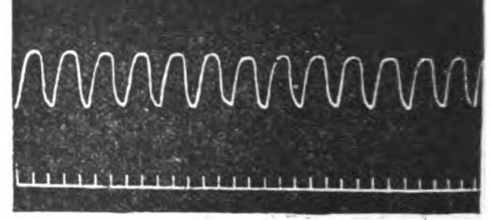
Hingegen fand ich in der 2-p-Aethylphenylchinolin-4-karbonsäure (Substanz der Formel 3 der Tabelle) wiederum einen für den Kaltblüter äusserst toxisch wirkenden Körper. Die Vergiftungssymptome stimmen vollkommen mit den früher ausführlich berichteten überein. Die tödliche Grenzdosis am intakten Tier beträgt 0,0075 g, übertrifft also noch diejenige des Atophans. Am isolierten Herz erzeugt noch eine $^{1}/_{10}$ prom. Lösung

Kurve 3a.



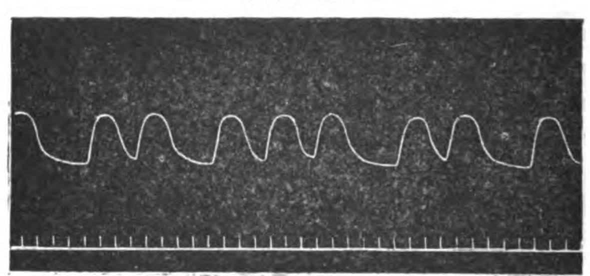
Natrium cinchoninic. 1:100. Temporarienherz.

Kurve 3b.



Starke Verlangsamung nach 3 Minuten.

Kurve 3c.



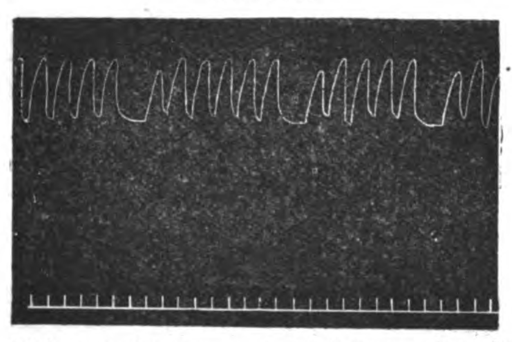
Nach 12 Minuten Andeutung von Gruppenbildung, jedoch kein definitiver Kammerstillstand.

deutliche Verlangsamung und Gruppenbildung, jedoch trat innerhalb einer halben Stunde kein definitiver Kammerstillstand bei Anwendung dieser geringen Konzentration ein (Kurve 4a, b). Diese wirksame Substanz wurde in 3proz. Lösung einem Kaninchen in die Ohrvene injiziert, insgesamt 0,15 g, und bewirkte unmittelbar Gefässerweiterung. Letztere Beobachtung gab Anlass zu folgendem Blutdruckversuch am Kaninchen: Ganz allmählich werden zunächst 0,045 der neutralisierten 2-p-Aethylphenylchinolin-4-karbonsäure in 1proz. Lösung in einen Ast der V. jugularis injiziert, ohne irgendwelche Reaktion hervorzurufen; es folgen weitere 0,055g, die ebenso gut vertragen werden. Nach wenigen Minuten erhält das Tier nochmals die gleiche Dosis von 0,05 g, worauf es zunächst Unruhe zeigt; gleichzeitig machen sich Blutdrucksenkung und erhebliche Pulsverlangsamung bemerkbar. Nach zwei Minuten steigt jedoch der Blutdruck zu

der anfänglichen Höhe und auch der Puls kehrt wieder zur Norm zurück. Anschliessend erhielt das Kaninchen 0,02 Atropin intravenös und augenblicklich danach wiederum 0,05 g der Substanz; wieder wird das Tier unruhig, der Blutdruck sinkt, die Pulsverlangsamung bleibt jedoch aus. Die zuerst auftretende deutliche Vagus-Reizung, bedingt durch intravenöse Injektion von 2-p-Aethyphenylchinolin-4-karbonsäure, wird also durch Atropin aufgehoben.

War in ebengenannter Säure die Aethylgruppe in Parastellung an das Phenyl gebunden, so stand ferner eine Substanz zur Verfügung, die eine Aethylgruppe am Chinolinkern aufweist: die 2-Phenyl-3-äthylchinolin-4-karbonsäure (Formel 4). Dieselbe zeigt eine auffallende Abschwächung der Atophanwirkung: Bei einer Rana temporaria von 32 g Gewicht treten

Kurve 4 a.



Beginnende Gruppenbildung 4 Minuten nach Einbringen einer Lösung von 1 : 10000 der 2-p-Methylphenylchinolin-4-karbonsäure in Ringer. Temporarienherz.

Kurve 4 b.



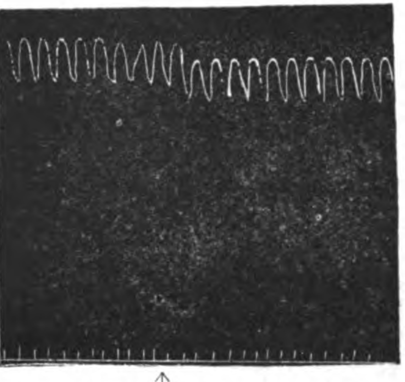
* Kammerstillstand nach Anwendung einer $^1/_2$ prom. Lösung von 2-p-Methylphenylchinolin-4-karbonsäure, der durch Auswaschen ↑ mit Ringerlösung wieder aufgehoben wird.

nach Injektion von 0,03 g erst nach mehreren Stunden Lähmungserscheinungen an den hinteren Extremitäten auf und auch am isolierten Froschherz bewirkten 1 prom. und 3 prom. Lösung dieser neutralisierten Säure in Ringer lediglich Verlangsamung, erst eine 5 prom. Lösung erzeugte reversiblen Kammerstillstand.

Das Gleiche gilt von dem Verhalten der 2,3-Diphenylchinolin-4-karbonsäure (Formel 5); hier erhöht das Vorhandensein einer 2. Phenylgruppe am Chinolinkern nicht die toxische Wirkung, wie man es erwarten konnte, sondern bewirkt eine erhebliche Verminderung. Nach subkutaner Injektion von 0,03 g dieser Substanz traten nach 4 Stunden zwar starke Reflexübererregbarkeit und beginnende schlaffe Lähmung auf, doch zeigte die 33 g schwere Rana temporaria 30 Stunden nach erfolgter Injektion wieder voll-

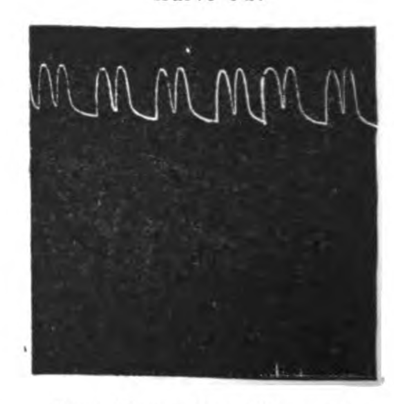
kommen normales Verhalten. Am isolierten Herzen beobachtete ich nach Einbringen einer 1 prom. Lösung augenblickliche Erschlaffung, nach 3 Minuten Gruppenbildung, nach weiteren 4 Minuten Verlangsamung und einen deutlich gespaltenen Herzschlag, der folgendermassen ablief: 1. Vorhofkontraktion,

Kurve 5a.



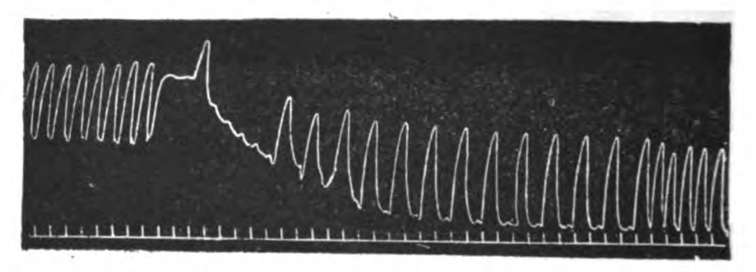
Augenblickliche Erschlaffung bei Einbringen einer 2,3-Phenylchinolin-4-karbonsäure-Lösung 1:1000 in Ringer. Temporarienherz.

Kurve 5b.



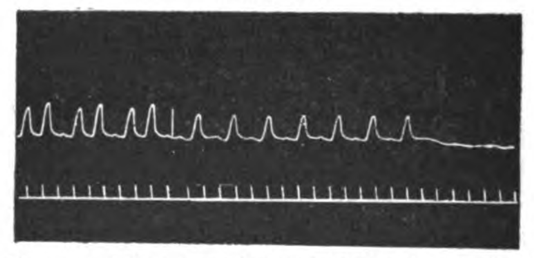
Gespaltener Herzschlag nach 3 Minuten.

Kurve 5c.



Maximale Erschlaffung bei Verwendung einer Lösung 3:1000 der 2,3-Phenylchinolin-4-karbonsäure in Ringer.

Kurve 5d.

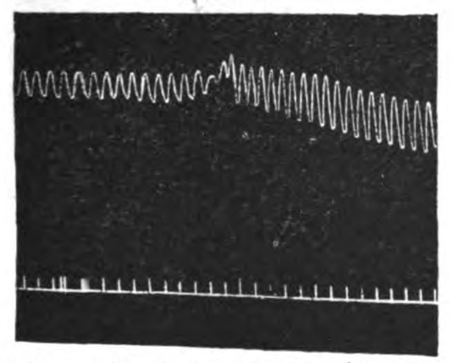


Gruppenbildung und Kammerstillstand 12 Minuten nach Einbringen der 3 prom. Lösung.

2. nach einiger Zeit Kammerkontraktion und 3. unmittelbar anschliessend wieder eine Vorhofsystole, die von keiner Kammersystole gefolgt ist. Die Giftwirkung ist hier in Form einer Reizleitungsstörung zu erkennen; erst bei 3 prom. Lösung kommt sie jedoch so stark zur Geltung, dass sie Kammerstillstand erzeugt (Kurve 5a, b, c, d.).

Sämtliche methylierten 2-Phenylchinolin-4-karbonsäuren zeigen erhöhte toxische Eigenschaften. Zur Verfügung standen die 2-Phenyl-7-methylchinolin-4-karbonsäure (Formel 6), die 2-Phenyl-6-methylchinolin-4-karbonsäure (Formel 7) und die 2-p-Tolylchinolin-4-karbonsäure (Formel 8). Die letzten beiden bewirkten, subkutan injiziert, neben den für Atophan-Natrium typischen Erscheinungen krampfartige Zuckungen: Das Tier ist starr und steif, trommelartig anfgebläht; die Zuckungen treten in kurzen Intervallen auf und steigern sich bei Berührung der Extremitäten. Die 2-p-Tolylchinolin-4-karbonsäure erwies sich als die wirksamste (Kurve 6a, b, c).

Kurve 6a.

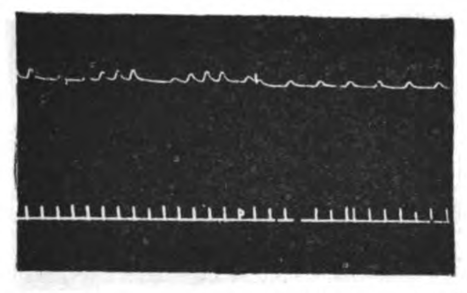


Sichtliche Erschlaffung bei Anwendung von 2-p-Tolylchinolin-4-karbonsäure 1:2000 in Ringer. Temporarienherz.

Kurve 6b.

Zunehmende Verkleinerung der Amplitude in den nächsten Minuten.

Kurve 6c.

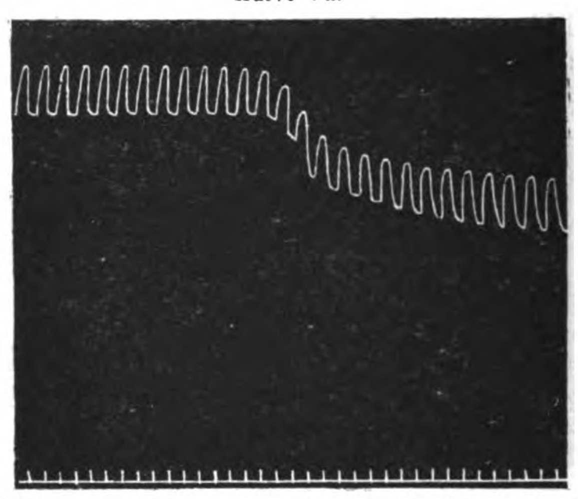


Gruppenbildung vereinzelter Kammersystolen; 7 Minuten nach Einbringen der Lösung Kammerstillstand, während Vorhofsystolen auch fernerhin zu beobachten sind.

Auch die 2-p-Chlorphenylchinolin-4-karbonsäure (Formel 9) liess eine ausgesprochene Toxizität für den Kaltblüter erkennen. Nach subkutaner Injektion von 0,005 g sind schon deutliche Lähmungserscheinungen und gleichzeitig starker Buckelreflex zu bemerken, während nach 0,0075 g bereits 70 Minuten nach der Injektion Herzstillstand eintritt. Damit übereinstimmend beobachtete ich am isolierten Froschherz bei Anwendung einer $^1/_2$prom. Lösung der chlorierten 2-Phenylchinolin-4-karbonsäure in Ringer 12 Minuten nach Einbringen in den Ventrikel absoluten Stillstand desselben mit vorangehender Verlangsamung und Gruppenbildung; auch eine $^1/_4$prom. Lösung bewirkte noch Verlangsamung, Verringerung der Amplitude, aber während einer halben Stunde der Beobachtung keinen Kammerstillstand.

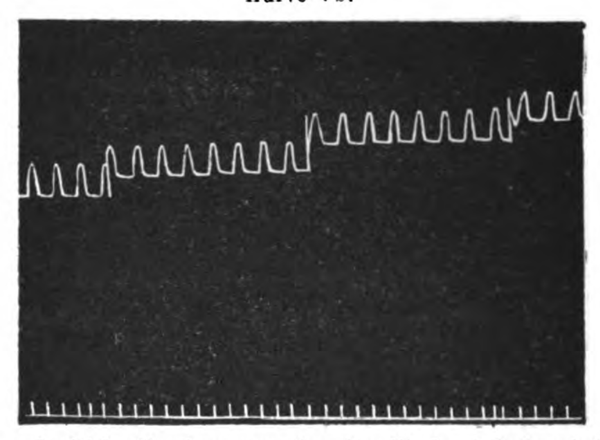
Ferner war es mir möglich, fünf oxydierte 2-Phenylchinolin-4-karbonsäuren auf ihr Verhalten am Kaltblüter zu prüfen. Dabei ergab sich, dass die 2-o-oxyphenylchinolin-4-karbonsäure (Formel 10) am intakten Tier die Atophanwirkung noch übertrifft, indem 0,005 g innerhalb von 24 Stunden bei einer 45 g schweren Rana esculenta (letztere, wie erwähnt, widerstandsfähiger als Rana temporaria) noch tödlich wirkten. Das isoliert schlagende

Kurve 7 a.



Hochgradige Erschlaffung nach Verwendung einer 2-o-Oxyphenylchinolin-4-karbonsäure-Lösung 1 : 5000 in Ringer. Temporarienherz.

Kurve 7 b.



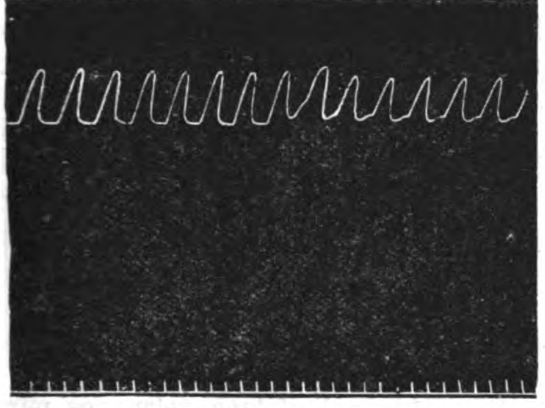
Nach 11 Minuten deutliche Verringerung der Amplitude, jedoch wieder allmähliches Ansteigen der Kurve als Zeichen der Erholung.

Herz beantwortet das Einbringen einer $^1/_5$ prom. Lösung mit hochgradiger Erschlaffung, Verlangsamung und Kleinerwerden der Exkursionen, Kurve 7 a, b; die $^1/_2$ prom. Lösung rief schon nach 7 Minuten einen für kurze Zeit reversiblen Kammerstillstand hervor. Annähernd die gleiche Wirksamkeit können, nach dem Ergebnis meiner Versuche der 2-m-oxyphenylchinolin-4-karbonsäure (Formel 11) und der 2-Phenyl-6-methoxychinolin-4-karbonsäure (Formel 14) zugesprochen werden, während sich die beiden übrigen oxy-

dierten Säuren: die 2-Phenyl-6-oxychinolin-4-karbonsäure (Formel 13) und die 2-p-oxyphenylchinolin-4-karbonsäure (Formel 12) fast völlig indifferent verhielten.

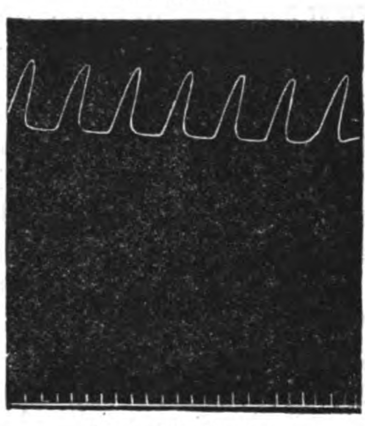
Ein gleiches negatives Ergebnis hatte die Prüfung der 2-Phenyl-6-aminochinolin-4-karbonsäure (Formel 15) und des Hexophans, des Dinatriumsalzes der 2-Oxyphenylkarbonsäure-chinolin-4-karbonsäure (Kurve 8a, b) (Formel 16).

Kurve 8a.



Hexophan 1 : 100 in Ringer.
Temporarienherz isoliert.

Kurve 8b.



Nach 10 Minuten
ist lediglich Verlangsamung bei gleichzeitiger Vergrösserung der Amplitude zu konstatieren.

Zusammenfassung.

Ueberblickt man noch einmal die Resultate vorstehender Experimente, so ergibt sich: 1. Die 2-Phenylchinolin-4-karbonsäure (Atophan) wirkt, im Gegensatz zum Warmblüter, am Kaltblüter schon in geringen Dosen deutlich toxisch. Die Angriffspunkte bilden das Zentralnervensystem und besonders der nervöse Apparat des Kaltblüterherzens, die beide durch das Atophan gelähmt werden. Erwähnen möchte ich an dieser Stelle, dass nach subkutaner Injektion von Atophan oder seiner wirksamen Derivate meist Systole, häufig Mittelstellung, gelegentlich aber auch Diastole, mit einem Wort kein absolut typischer Stillstand beobachtet wurde. 2. Für die Toxizität der 2-Phenylchinolin-4-karbonsäure ist das Vorhandensein der Phenylgruppe am Chinolinkern verantwortlich zu machen, da sich die einfache Chinolinkarbonsäure oder Chinchoninsäure als nahezu völlig unwirksam erwiesen hat.

3. Was das Verhalten der mannigfachen Atophanderivate anbetrifft, so lässt sich erkennen, dass der Grad der Wirksamkeit von der Substitution einerseits am Chinolinkern, am Benzolring andrerseits abhängig ist. So wird durch Substitution einer zweiten Phenyl-, einer Aethyl-, Amino- oder Hydroxylgruppe (nicht Methyl!) am Chinolinkern die Atophanwirkung deutlich abgeschwächt, durch Substitution am Benzolring dagegen nicht nur nicht gemindert, sondern erhöht, wie die Versuche mit 2-p-Tolyl-, 2-p-Aethylphenyl-, 2-0-Oxyphenyl-, 2-m-Oxyphenyl- und 2-p-Chlorphenylchinolin-4-karbonsäure gezeigt haben.

Die Ungiftigkeit des Hexophans beruht mit Sicherheit auf der Anwesenheit der 2. Karboxylgruppe; hier wiederholt sich das Verhältnis, das wir von der Salizylsäure zum Phenol kennen.

Trotz mannigfacher Versuche gelang es nicht, einen die Atophanwirkung antagonistisch beeinflussenden Körper zu finden.

III.

Ueber das Schicksal des Atophans im Organismus finden sich in der Literatur nur wenige Angaben. Nach Darreichung des Mittels ist aus dem menschlichen Harn sowohl eine Oxyphenylchinolinkarbonsäure als auch ein Spaltungsprodukt in Form einer Pyridinkarbonsäure isoliert worden. Nach dem, was wir sonst über die Giftigkeit der Ausscheidungsprodukte giftiger Substanzen im Körper wissen, war es zu vermuten, dass durch die Umwandlung des Atophans in die Oxyphenylchinolinkarbonsäure eine Entgiftung zustande gekommen sei. Ich untersuchte daher diese Säure am Kaltblüter, ausserdem aber auch die Substanzen, die durch Oxydation in vitro aus dem Atophan entstehen.

Wie R. Böhm und Konrad Bournot[1]) gezeigt haben, erhält man bei milder Oxydation der gereinigten 2-Phenylchinolin-4-karbonsäure (Schmelzpunkt 212° C) mit Kaliumpermanganat 2 Produkte: Das Benzenylaminophenol und α-Phenylpyridin-α', β', γ-trikarbonsäure.

Nach dem von den Autoren angegebenen Verfahren gelang es mir leicht beide Substanzen darzustellen.

Die α-Phenylpyridin-α', β', γ-trikarbonsäure wurde in 2 proz., mit Soda neutralisierter Lösung, das Benzenylaminophenol in Oel gelöst zur subkutanen Injektion verwendet. Die Tiere zeigten jedoch weder nach 0,01 g noch 0,045 g irgendwelche Erscheinungen. Am isolierten Froschherz war nach Einbringen einer 5 prom. Lösung der α-Phenylpyridin-α', β', γ-trikarbonsäure in Ringer abgesehen von einer Verkleinerung der Amplitude keine Veränderung zu beobachten (Kurve 9a, b). Ebenso liess sich im Blutdruckversuch am Kaninchen keine empfindliche Schädigung nachweisen.

Es erschien interessant zu prüfen, ob dieses Produkt des Atophans noch harnsäuretreibende Wirkung besitzt; es wäre immerhin denkbar, dass die Bildung der Oxyphenylchinolinkarbonsäure im Organismus über die α-Phenylpyridin-α', β', γ-trikarbonsäure geht[2]).

Bei der vollkommenen Ungiftigkeit der Substanz stand der Verabfolgung am Menschen kein Bedenken entgegen.

Ein Gichtiker erhielt 1,5 g dieser Säure in 2 Dosen mit einstündigem Intervall per os, die er völlig reaktionslos vertrug; eine Vermehrung der Harnsäure wurde aber, im Gegensatz zu der typischen Wirkung des Atophans bei demselben Patienten, nicht beobachtet.

Wie schon erwähnt, oxydiert der lebendige Körper weit energischer.

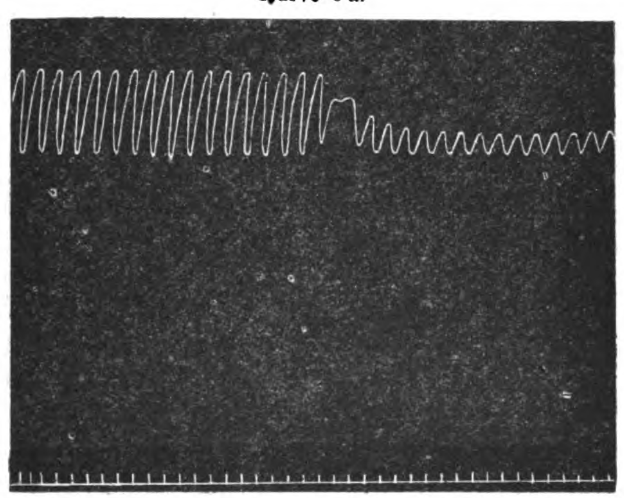
Nach Versuchen von Nikolaier und Dohrn in der eingangs erwähnten Arbeit erscheint nur der geringste Teil der 2-Phenylchinolin-4-karbonsäure

1) Bericht der Deutschen chem. Ges. vom 30.9.1915. Jahrg. 48. H. 14. S. 1570.

2) Der Einfluss der meisten oben erwähnten Derivate der Phenylcinchoninsäure auf die Harnsäureausscheidung ist bei Impens, Arch. intern. de pharmakodynamie, Bd. 22, S. 379, zu ersehen.

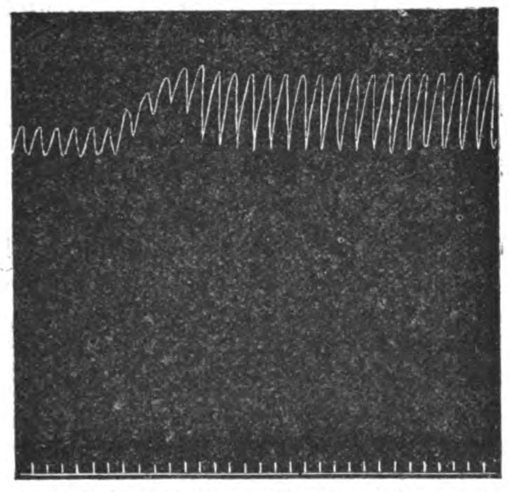
unverändert im Harn wieder. Sie verabreichten einem Menschen an 3 aufeinanderfolgenden Tagen je 3 g Atophan per os und fanden in dem gesammelten, 3 tägigen Harn nicht mehr als 0,5 g = 5,5 pCt. wieder Ueber den Verbleib der übrigen Mengen zugeführten Atophans finden sich folgende Angaben: W. Skorczewki und J. Sohn[1]) berichteten zunächst von dem Auftreten einiger charakteristischer Farbenreaktionen im Atophanharn:

Kurve 9a.



Isoliertes Eskulentenherz. α-Phenylpiridin-α', β'. γ-trikarbonsäure 1:200 in Ringer. Verkleinerung der Amplitude.

Kurve 9b.



Nach 10 Minuten nimmt die Grösse der Amplitude wieder zu, um nach Auswaschen mit Ringerlösung unmittelbar die anfängliche Ausdehnung zu erreichen.

1. Zeisiggelbe Verfärbung der konzentrierten Salzsäure nach Zusatz einiger Tropfen Atophanharns. 2. Gelber Niederschlag mit Phosphorwolframsäure. 3. Auftreten der Diazoreaktion. 4. Grüne Färbung des Atophanharns nach Zusatz von Salmiak und Ammoniak.

1) Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 49.

Ein Jahr später gelang es den beideu Autoren, aus dem Atophanharn den die charakteristischen[1]) Reaktionen gebenden Körper zu isolieren, den sie nach dem Ergebnis der Elementaranalyse für eine Oxyphenylchinolinkarbonsäure hielten; sie ist nach ihren physikalischen Eigenschaften der 2-o-Oxyphenylchinolin-4-karbonsäure etwas ähnlich.

Zu gleicher Zeit teilte Dohrn[2]) mit, dass er bei der Verarbeitung des Atophanharns eine Pyridinkarbonsäure fand, die als Pyridinursäure ausgeschieden wird und in ihrem Kern der Analyse nach eine Hydroxylgruppe enthält. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass die von Böhm und Bournot in vitro dargestellte Substanz sich auch im Körper aus Atophan intermediär bildet; es liegen jedoch keine näheren Angaben über das erhaltene Spaltungsprodukt des Atophans von Seiten Dohrn's vor.

Eigene Versuche bestätigten zunächst das Auftreten der oben erwähnten Farbenreaktionen im Atophanharn. Alsdann wurde der nach Verabreichung von 2 g Atophan per os gesammelte Tagesharn eines Menschen nach der von W. Skorczewski und J. Sohn angegebenen Methode verarbeitet: Der schwach angesäuerte Harn wird mit Aether extrahiert. Beim Ausschütteln des Aetherextraktes mit kohlensaurer Natronlösung geht der zu isolierende Körper in das Alkali über. Nach Ansäuern mit verdünnter Salzsäure erhält man einen gelben, kristallinischen Niederschlag, welcher mehrmals gereinigt aus Aether-Petrolläthermischung auskristallisiert. Auf diese Weise wurde ein Körper gewonnen, der mit jener von den beiden Autoren isolierten Oxyphenylchinolinkarbonsäure nach seinen Eigenschaften identisch war: Es sind längliche, kleine, zeisiggelbe Kristalle, die häufig harnsäureähnliche, besenförmige Anhäufungen bilden. Schmelzpunkt bei 232° C. In Petroläther garnicht, in Wasser und Benzol wenig, besser in Aether und Methylalkohol, leicht in Alkohol löslich.

Handelte es sich in der Tat um eine Oxyphenylchinolinkarbonsäure, so war wahrscheinlich, dass sie im Experiment am Kaltblüter wirksam sei. Deshalb unternahm ich eine Anzahl von Versuchen an Temporarien. Ich benutzte eine 1 prom. Lösung der mit Soda neutralisierten, aus dem menschlichen Harn gewonnenen Säure. Das Ergebnis war, dass es sich tatsächlich um einen Körper von erheblicher Toxizität handelt. Die Erscheinungen stimmen mit den nach Injektion von 2-o-Oxyphenylchinolin-4-karbonsäure auftretenden überein. Nach subkutaner Injektion von 0,01 g des isolierten Oxydationsproduktes des Atophans zeigte eine 30 g schwere Rana temporaria erhebliche Schlaffheit und allgemeine Narkoseerscheinungen, die aber während 2 tägiger Beobachtung nicht zum Tode führten; dagegen trat nach Injektion von 0,02 g bereits nach 42 Minuten absoluter Herzstillstand ein, dem allgemeine, schlaffe Lähmung, lange, diastolische Pausen und Gruppenbildung vorausgingen. Eine noch viel intensivere Wirkung der aus dem Atophanharn gewonnenen Substanz machte sich bei den Versuchen am isolierten Froschherz geltend. Hier genügte schon eine $^1/_8$ prom. Lösung der neutralisierten Säure in Ringerlösung, um nach augenblicklicher Er-

1) Ueber das Verhalten des Atophans im Organismus. Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 16.

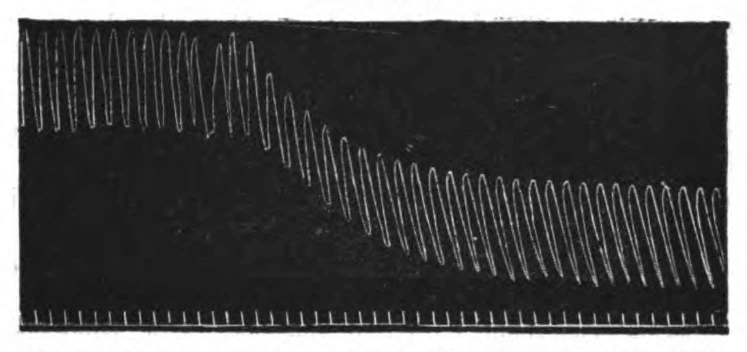
2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 74. H. 5 u. 6.



schlaffung, Verlangsamung und Gruppenbildung Kammerstillstand zu erzeugen, der allerdings durch Auswaschen des Ventrikels reversibel war (Kurve 10a, b, c).

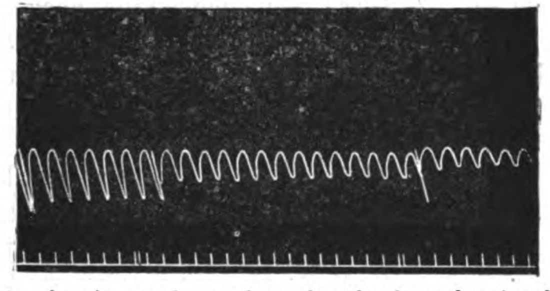
Nach dem Ergebnis des Tierexperiments darf man wohl annehmen, dass das im Harn auftretende Oxydationsprodukt des Atophans mit der 2-o-Oxyphenylchinolin-4-karbonsäure identisch ist.

Kurve 10a.



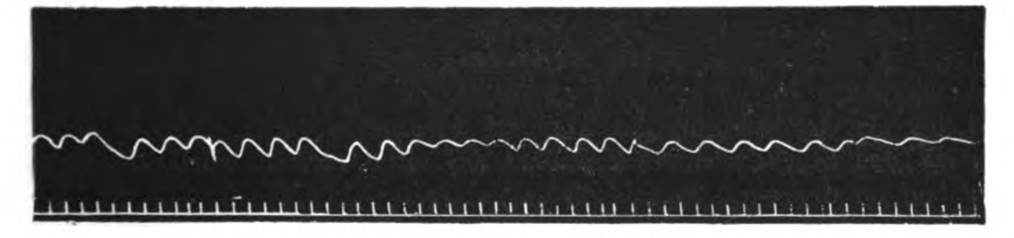
Eskulentaherz. Einbringen einer Lösung 1:8000 des Oxydationsproduktes aus Menschen - Atophanharn - Oxyphenylchinolinkarbonsäure in Ringer. Sofortige hochgradige Erschlaffung (vgl. Kurve 7a).

Kurve 10b.



Nach 3 Minuten bereits rasch zunehmende Abnahme der Amplitudengrösse.

Kurve 10c.



6 Minuten nach Einbringen der Lösung beginnt Gruppenbildung; 20 Minuten nach der anfänglichen Erschlaffung Kammerstillstand, dem noch geraume Zeit Vorhofsystolen folgen.

Eine gleichzeitig aus dem Aetherextrakt gewonnene Substanz, die aber keine positive Diazoreaktion gibt und von Skorczewski und Sohn als ein während der Verarbeitung des Harns entstandenes Zersetzungsprodukt des Atophans angesehen wird, zeigte keinerlei toxische Eigenschaften.



Anschliessend wurde ein analoger Versuch am Hund in folgender Weise durchgeführt: Dem Tier wurde am Vormittage des 1. Versuchstages 2 g Atophan-Natrium, in Wasser gelöst, per Schlundsonde in den Magen eingebracht. Der Hund zeigte keine Besonderheiten, erbrach nicht und frass eine Viertelstunde später sein Futter. Der Tagesharn des 1. und 2. Versuchstages wurde gesammelt und eingedampft. Am 3. Tage erhielt das Tier abermals 2 g Atophan-Natrium; darauf trat am Morgen des 4. Tages Erbrechen ein, das sich im Laufe des Vormittages wiederholte, so dass ich von einer weiteren Atophan-Darreichung Abstand nahm.

Sodann wurde der vom 1. und 2. Versuchstage gesammelte Harn in derselben Weise wie der menschliche Atophanharn verarbeitet und aus dem Aetherextrakt ein braun-rötlicher, kristallinischer Körper gewonnen. Diese Substanz war in Soda leicht löslich und wurde in 2 proz. neutraler Lösung auf ihre Wirksamkeit am Kaltblüter geprüft. Es ergab sich, dass 0,01 g gänzlich unwirksam waren, während nach subkutaner Injektion von 0,04 g am 2. Tage lediglich leichte Ermüdbarkeit der Rana esculenta festgestellt werden konnte.

Aus diesem negativen Verhalten des aus dem Hundeharn nach Atophandarreichung isolierten Körpers kann man schliessen, dass es sich in diesem Falle keineswegs um eine Oxyphenylchinolinkarbonsäure handeln dürfte, was ebenso wie andere Tatsachen für einen andersgearteten Oxydationsprozess des Atophans im tierischen Organismus im Vergleich zum Menschen spricht. — Diese Annahme wurde noch durch folgenden Versuch bestätigt, den ich in der Absicht unternahm, Näheres über den Oxydationsort des Atophans im Organismus zu erfahren: Ein Hund erhielt 2,75 g Atophan-Natrium in 5 proz. Lösung intravenös injiziert und wurde im Anschluss daran durch Chloroform getötet. Bei der sich unmittelbar anschliessenden Sektion zeigten die Organe des Tieres keine Besonderheiten. In gesonderten Portionen wurden danach 1. Muskeln, 2. Blut, 3. Lungen, 4. Leber, 5. Nieren zu Brei verarbeitet und während einiger Stunden bei 37° geschüttelt; alsdann wurden die Organemulsionen bis auf etwa 20 ccm eingedampft, angesäuert und mit Aether extrahiert. War es zur Bildung einer Oxyphenylchinolinkarbonsäure in irgend einem Organ gekommen, so musste diese mittels der Diazo-Reaktion nachweisbar sein. Sämtliche Aetherextrakte verhielten sich indessen Diazonegativ, nur der Leberextrakt wies eine Andeutung von Gelbfärbung auf. Letztere war jedoch zu wenig ausgesprochen, als dass man danach die Leber als Oxydationsort des Atophans ansprechen dürfte, vielmehr lässt auch das Ergebnis dieses Versuches auf einen veränderten Oxydationsablauf im tierischen Organismus schliessen.

Wie ich eingangs erwähnte, sind die Anschauungen über die Wirkungsweise des Atophans keineswegs geklärt. Fraglich erscheint vor allem, ob lediglich der Harnsäurespiegel herabgesetzt wird und dadurch sekundär die Harnsäure aus den Geweben ins Blut gelangt, oder ob umgekehrt die Ausschwemmung aus den Geweben das Primäre ist.

Die Möglichkeit, ein Umwandlungsprodukt des Atophans im menschlichen Harn wiederzufinden, schien mir eine Handhabe zu bieten, in dieser



Richtung einige Aufklärung zu gewinnen. Ging nämlich die Ausscheidung der Oxyphenylchinolinkarbonsäure der Harnsäureflut voraus, so sprach dies für die letztere Annahme; erfolgte sie gleichzeitig, so erscheint die erste wahrscheinlicher. Allerdings ist dies nur unter der Voraussetzung richtig, dass die harnsäuretreibende Wirkung des Atophans in ursächlicher Beziehung zu seiner Umwandlung in Oxyphenylchinolinkarbonsäure steht.

Ich stellte deshalb mehrere Versuche an Menschen, die entweder purinfrei oder mit gleich zusammengesetzter, gemischter Kost ernährt wurden, in folgender Weise an: Der Tagesharn des dem Versuchstage vorausgehenden Normaltages wurde in gesonderten Portionen von 9 bis 10 Uhr, 10—11 Uhr, 11—1 Uhr, 1—3 Uhr und 3—9 Uhr (morgens des folgenden Tages) gesammelt und die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure in den einzelnen Harnportionen bestimmt. Am Versuchstage erhielten die Personen um 9 und $9^1/_2$ Uhr je 1 g Atophan per os. Der Tagesharn wird in analoger Weise wie am Normaltage in Portionen gesondert und von den einzelnen Harnmengen die Bestimmung sowohl der Harnsäuremenge wie die der ausgeschiedenen Oxyphenylchinolinkarbonsäure ausgeführt.

Die Harnsäurebestimmung geschah nach der Methode von Ludwig-Salkowski; dabei ergab sich, dass das Maximum der Harnsäureausscheidung nicht konstant in den ersten Stunden nach Verabreichung des Atophans auftrat, sondern gelegentlich erst 6 Stunden später eine deutliche Steigerung zu erkennen war. Das gilt nicht allein für den Gichtiker, sondern auch für den gesunden Menschen. Eine annähernd quantitative Bestimmung der ausgeschiedenen Oxyphenylchinolinkarbonsäure, die stets eine positive Diazoreaktion gab, wurde folgendermassen ausgeführt: Die aus dem Aetherextrakt erhaltene Säure wird durch $\frac{N}{10}$NaOH genau neutralisiert, lässt man alsdann aus einer Bürette $\frac{N}{10}AgNO_3$-Lösung hineintropfen, so tritt deutliche Fällung in Form eines orangefarbenen, mattglänzenden Niederschlags ein. Letzterer wird filtriert, und das im Filtrat vorhandene überschüssige $AgNO_3$ nach der Volhardschen Methode zurücktitriert. Aus der verbrauchten $AgNO_3$-Menge lässt sich annähernd die Quantität der Oxyphenylchinolinkarbonsäure berechnen.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen zeigten, dass — mit Ausnahme eines Versuches — die vermehrte Harnsäureausscheidung mit erhöhter Oxyphenylchinolinkarbonsäureelimierung Hand in Hand geht; so finden wir einmal (Versuch 1) bereits in der 1. Stunde beide Werte erheblich erhöht, während in Versuch 3 und 4 stets erst in den letzten Portionen deutliche Vermehrung der ausgeschiedenen Säuremengen auftritt.

Wenn man aus der allerdings geringen Anzahl der Versuche einen Schluss ziehen darf, so wird man sagen können, dass die Bildung und Mobilisation der Harnsäure mit der Oxydation des Atophans im Organismus zeitlich zusammenfällt.



Man könnte sich danach vorstellen, dass die Einverleibung des Atophans im Organismus eine erhöhte Oxydation[1]) bewirkt, durch die eine grössere Menge von Purinbasen zu Harnsäure und gleichzeitig das Atophan zur Oxyphenylchinolinkarbonsäure oxydiert wird, und dass es durch letztere erst sekundär zur vermehrten Harnsäureausscheidung kommt. Für diese Annahme spricht einmal die geringe Menge unveränderten Atophans im Harn, ferner aber die Tatsache, dass Oxyphenylchinolinkarbonsäure beträchtliche Harnsäurevermehrung zu erzeugen vermag; so beobachteten Nikolaier und Dohrn (l. c.) nach Darreichung von nur 0,7 g der Oxyphenylchinolinkarbonsäure eine Steigerung der Harnsäureausfuhr von 0,5501 g auf 0,8461 g = 54 pCt.

Zusammenstellung der verwendeten Atophanderivate.

1) Atophan = 2-Phenylchinolin-4-karbonsäure (COOH; N; C_6H_5)

2) Chinolin-4-karbonsäure oder Cinchoninsäure (COOH; N)

3) 2-p-Aethylphenylchinolin-4-karbonsäure (COOH; N; $C_6H_4C_2H_5$)

4) 2-Phenyl-3-äthylchinolin-4-karbonsäure (COOH; C_2H_5; N; C_6H_5)

5) 2, 3-Diphenylchinolin-4-karbonsäure (COOH; C_6H_5; N; C_6H_5)

6) 2-Phenyl-7-methylchinolin-4-karbonsäure (COOH; CH_3; N; C_6H_5)

1) Wie leicht ersichtlich, steht diese Ansicht nicht unbedingt im Gegensatz zu den Angaben von Skorczewski und Sohn[2]), die eine Vermehrung des neutralen Schwefels als Folge der Atophanwirkung annehmen.

2) Stoffwechselversuche bei Atophandarreichung. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 11. S. 254.

7) **2-Phenyl-6-methylchinolin-4-karbonsäure**

COOH, CH_3, N, C_6H_5

8) 2-p-Tolylchinolin-4-karbonsäure

COOH, N, $C_6H_4CH_3$

9) 2-p-Chlorphenylchinolin-4-karbonsäure

COOH, N, C_6G_4Cl

10) 2-o-Oxyphenylchinolin-4-karbonsäure

COOH, N, OH

11) 2-m-Oxyphenylchinolin-4-karbonsäure

COOH, N, OH

12) 2-p-Oxyphenylchinolin-4-karbonsäure

COOH, N, OH

13) 2-Phenyl-6-oxychinolin-4-karbonsäure

COOH, OH, N, C_6H_5

14) 2-Phenyl-6-methoxychinolin-4-karbonsäure

COOH, CH_2OH, N, C_6H_5

15) **2-Phenyl-6-aminochinolin-4-karbonsäure**

COOH, NH_2, N, C_6H_5

16) Dinatriumsalz der 2-Oxyphenylkarbonsäure-chinolin-4-karbonsäure = Hexophan

COONa, N, $C_6H_3OHCOONa$

17) Benzonylaminophenol (Oxydationsprodukt des Atophans nach R. Böhm)

C_6H_4, O, N, $C \cdot C_6H_5$

18) α Phenyl-pyridin-α', β', γ-trikarbonsäure

COOH, COOH, COOH, N, C_6H_5

Tabellarische Versuchsresultate.

I. Versuch am gesunden Menschen bei gemischter Kost.

(9 und 10 Uhr je 1 g Atophan.)

	Normaltag			Versuchstag			0,01 g Oxyphenylchinolinkarbonsäure = 0,5 ccm $AgNO_3$ (Aetherextrakt)
	Harnmenge ccm	Zeit Uhr	U-Menge g	Harnmenge ccm	Zeit Uhr	U-Menge g	ccm Ag-Nitrat
I.	370	9—11	0,039627	715	9—11	0,258258	
II.	173	11— 1	0,144198	160	11— 1	0,15340	
III.	700	1— 3	0,10290	675	1— 3	0,138915	
IV.	1700	3— 9	0,17850	1620	3— 9	0,496692	
	2943		0,465225	3170		1,047265	

II. Versuch an einem Patienten mit Polyarthritis bei gemischter Kost.

		31. 7. 16			1. 8. 16		
I.	130	9—10	0,015288	110	9—10	0,0407	2,3
II.	240	10—11	0,026208	50	10—11	0,0588	0,5
III.	275	11— 1	0,066990	75	11— 1	0,1138	1,4
IV.	175	1— 3	0,060673	95	1— 3	0,0294	2,2
V.	1300	3— 9	0,27573	1320	3— 9	0,3160	7,26
	2120		**0,444889**	1650		**0,5587**	13,66 = **0,2732** g Säure

III. Gichtiker bei purinfreier Diät. (Um 9 und $9^1/_2$ Uhr je 1 g Atophan.)

		20. 12. 16			21. 12. 16		
I.	230	9—10	0,0797	100	9—10	0,00798	0,5
II.	55	10—11	0,0347	80	10—11	0,02058	1,1
III.	330	11— 1	0,0443	490	11— 1	0,15640	6,4
IV.	325	1— 3	0,0580	115	1— 3	0,10122	19,75
V.	795	3— 9	0,0584	615	3— 9	0,34480	48,0
	1735		**0,2751**	1400		**0,63098**	75,75 = **1,515** g Säure



IV. Versuch am nierengesunden Menschen bei gemischter Kost.

	Normaltag			Versuchstag			0,01 g Oxyphenylchinolinkarbonsäure = 0,5 ccm $AgNO_3$ (Aetherextrakt)
	Harnmenge ccm	Zeit Uhr	Ū-Menge g	Harnmenge ccm	Zeit Uhr	Ū-Menge g	ccm Ag-Nitrat
		4. 1. 17			5. 1. 17		
I.	370	9—10	0,0202	330	9—10	0,0192	?
II.	350	10—11	0,0029	340	10—11	0,0021	3,0
III.	450	11— 1	0,0189	100	11— 1	0,0079	12,0
IV.	210	1— 3	0,0147	90	1— 3	0,0189	11,2
V.	1380	3— 9	0,1623	1100	3— 9	0,3534	48,0
	2760		**0,2190**	1960		**0,4015**	74,2 = **1,484** g Säure

XIV.

Die physiologischen Wirkungen des Hydroatophans.

Von

Julius Pohl.

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

Seit Januar 1915 ist mir eine eigenartige physiologische Wirkung der hydrierten Phenylcinchoninsäure (also eines hydrierten Atophans) bekannt. Der Umstand, dass nunmehr eine zum Vergleich heranziehbare, eingehende Analyse der Atophanwirkung am Frosch vorliegt (siehe Arbeit von L. Rotter, Bd. 19, S. 176 dieser Zeitschrift), sowie die Tatsache, dass auch von chemischer Seite [Brunner und Skita[1])] die Hydrierung des Atophans aufgenommen worden ist, lässt es gerechtfertigt erscheinen, die erhobenen Befunde nunmehr zu veröffentlichen. Da die Konstitution der zu beschreibenden Verbindung noch nicht vollkommen klar gestellt ist, habe ich an die Spitze meiner Mitteilung den Ausdruck „Hydroatophan" gestellt, wenn auch jetzt bereits vieles dafür spricht, dass es sich um ein Tetrahydroatophan handelt.

Chemisches.

Ein von den „Chemischen Werken Grenzach" mir freundlichst überlassenes, durch naszierenden Wasserstoff gewonnenes Reduktionsprodukt des Atophans (Präparat I) ergab laut hier (Breslau) durchgeführter Analyse folgende Werte:

0,1254 g Substanz gibt . . .	0,3491 g CO_2,	0,0664 H_2O,
gefunden .	75,98 pCt. C,	5,93 pCt. H,
für Tetrahydroatophan berechnet	75,89 pCt. C,	5,96 pCt. H.

Die weiss-gelb gefärbten Kristalle wasserunlöslich, Schmelzpunkt 165 bis 167 (Atophan 208—209).

Ein hier aus amylalkoholischer Lösung des Atophans dargestelltes Reduktionsprodukt ergab:

0,1062 g Substanz gibt . . .	0,2944 g CO_2,	0,0610 H_2O,
gefunden .	75,63 pCt. C,	6,43 pCt. H,
auf Tetrahydroatophan berechnet	75,89 pCt. C,	5,96 pCt. H.

Beide Präparate, verschiedener Herstellungsart, hatten gleichartige Zusammensetzung und gleichartige Wirkung.

Obiges (I.) Präparat zeigte aus heissem Alkohol umkristallisiert gleiche Wirkung wie das Ausgangsmaterial. Da es mir trotz vielfacher Bemühung nicht gelang, aus anderen Chinolinkarbonsäurederivaten, z. B. Hexophan [Oxyphenylchinolindikarbonsäure[2]) oder dem 6-Oxyatophan[3])], durch Reduktion

1) Ber. Ber. 1916. 49. S. 1601.

2) Präparat der Höchster Farbwerke.

3) Präparat von Schering.



zu toxisch wirksamen Substanzen zu gelangen, so hatte ich trotz der stimmenden Analysenwerte, trotz des vollkommen homogen aussehenden Präparates doch noch den Verdacht einer akzidentellen Verunreinigung, die die toxische Verbindung darstellen könnte. Hier ist aber wohl folgende Erfahrung entscheidend: Durch Azetylierung am N wird das Tetrahydroatophan vollständig ungiftig. Verseift man nun diesen indifferenten Körper nach vorangegangener Umkristallisation, so wird ein Tetrahydroatophan von unverminderter qualitativer und quantitativer physiologischer Wirkung gewonnen[1]). Der obige Verdacht ist somit unbegründet. In demselben Sinne spricht die Tatsache, dass der Methylester des Tetrahydroatophans[2]), ein in Wasser unlöslicher kristallisierter Körper, erst Stunden nach seiner Darreichung per os, also nach der Verseifung in den Verdauungsorganen, die typische Wirkung entfaltet. Dass die Reduktion des Atophans sicher zu einem neuen chemischen Individuum führt, geht noch aus folgender Beobachtung hervor. Das Atophan fand ich als mit konzentrierten Salzlösungen fällbar, z. B. mit konzentrierter NaCl, mit gesättigtem Ammonsulfat usw. Es hat somit die Atophanlösung Eigenschaften kolloider Lösungen. Diese Kolloidität nimmt nun durch Reduktion deutlich ab. Während z. B. eine 2 proz. Atophannatriumlösung durch $^1/_2$ ccm konzentrierter neutraler Ammonsulfatlösung deutlich gefällt wird, bleibt das Hydroatophan klar. Erst weiterer Zusatz fällt. Parallel der Aenderung der physikalischen Eigenschaften durch Reduktion geht nun noch eine der physiologischen Wirkung.

Experimentelles.

Aus der Mitteilung Rotter's ist ersichtlich, dass Atophan am Kaltblüter vorwiegend Herzerscheinungen, neben minder ausgesprochenen nervösen Phänomenen hervorruft. Für den Warmblüter ist es als praktisch ungiftig zu bezeichnen. Die nachfolgenden Befunde erweisen nun eine beträchtliche Steigerung der Giftigkeit beim Tetrahydroatophan in quantitativer Richtung, ausserdem aber eigenartige qualitative Aenderung seiner Wirkung.

Aus einer Reihe von Versuchen seien nur wenige hier angeführt.

Versuch 1. Temporaria 55 g.

4. III. 5 Uhr 2 Min.: Injektion von 0,015 Tetrahydroatophannatrium 1 ccm.

5 Uhr 20 Min.: Bei elektrischer Reizung des Lumbalmarkes bei 11 R. A. zeigt sich nach Aufhören der Reizung sofortiges Zusammenfallen der Extremitäten.

5 Uhr 50 Min.: Direkt am Tier nichts Abnormes zu beobachten. Auf elektrische Reizung bei derselben Stromstärke Tetanus mit Dauerstreckung, veratrinartiger langsamer Erschlaffung der Extremitäten. Nach der Erschlaffung minutenlang andauernde Flimmerbewegungen der Muskeln.

7 Uhr 16 Min.: Ebenso.

5. III. Spontan nichts Abnormes, Tier scheinbar normal, nach kurzer elektrischer Reizung minutenlang andauerndes fibrilläres Muskelflimmern.

6. bis 14. III. Dauernd dasselbe Verhalten: spontan keine Erscheinungen, auf kräftiges Berühren oder Erheben tetanische Streckung, Spreizen der Schwimmhäute, dann Erschlaffung mit fibrillärer Flimmerbewegung der gesamten Muskulatur, geradezu Wogen der Muskeln.

1) Präparat von den Chemischen Werken Grenzach.

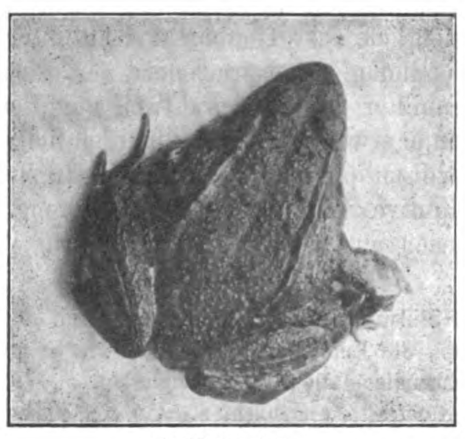
2) Dargestellt von den Chemischen Werken Grenzach.



15. III. Alle Phänomene maximal vorhanden. Der Zustand entspricht völlig den Abbildungen, von denen a) das Tier ungereizt, in Ruhe, b) nach Erheben zeigt.

Noch am 20. III. sind die Phänomene maximal entwickelt.

Ich verfüge über einen Versuch an einer Temporarie, wo dieser Zustand nach 0,01 Tetrahydroatophan fünf Wochen andauerte, um dann allmählich zu schwinden. Meist aber gehen die Tiere nach wochenlangem Verharren in diesem Zustande bei einem Strecktetanus ein. Das Eigenartige der Erscheinungen liegt also darin, dass einmal eine gesteigerte Erregbarkeit von ungewöhnlicher Dauer eintritt: es genügt aber durchaus nicht, wie beim Strychnin, das Tier zu berühren, die Unterlage zu erschüttern, um Tetanus und Zucken auszulösen, man muss es vielmehr zu einer kräftigen Abwehrbewegung zwingen, um das Phänomen der tetanischen Dauerkontraktion auszulösen. Rührt man das Tier nicht an, so zeigt es tagelang gar keine Abnormität, macht sogar spontan kleine Bewegungen. Es ist somit



a) Ungereizt.



b) Nach Erheben.

hier das auffällige Symptom der Latenz der Erregbarkeitsänderung und die über viele Wochen anhaltende Dauer dieses Zustandes hervorzuheben. Nach meinen Erfahrungen stellt das Tetrahydroatophan in dieser Richtung ein toxikologisches und physiologisches[1]) Unikum dar. Der homologe Befund, der von Harnack[2]) für die Schwefelwasserstoffwirkung

1) Vielleicht hängt die Dauer der Wirkung mit oben erwähnten physikalischen Eigenschaften, die zur Retention führen, zusammen.

2) Arch. f. experim. Path. u. Pharmak. 1894. Bd. 34.

an Fröschen beschrieben worden ist, scheint ganz unsicher zu sein. Wenigstens ist es mir unter 9 Versuchen, die ganz nach den Vorschriften Harnack's (Eskulenten) durchgeführt worden sind, auch nicht einmal gelungen, seine Befunde zu erheben.

Dass der Tetanus, die Dauerkontraktur der Muskeln, spinalen Ursprungs ist, geht daraus hervor, dass er erstens an Tieren nach Halsmarkdurchschneidung auch zur Beobachtung gelangt, andererseits nach vorsichtiger Narkose nicht mehr auslösbar ist. Was nun die fibrillären Zuckungen anbelangt, so halte ich sie für peripheren Ursprungs. Es gelingt bei Tieren, die deutlich vergiftet sind, nach Amputation einer unteren Extremität, nach Erholung vom Shock, an dem blossgelegten ruhigen Gastroknemius durch Reizung des Ischiadikus nach der Streckung deutliche fibrilläre Zuckungen zu erzeugen. Kuraresierung lässt die Zuckungen nicht aufkommen. Durchschneidet man den Plexus hypogastricus einseitig, so ist die betreffende Extremität dauernd schlaff und scheinbar normal: reizt man aber den blossgelegten Ischiadikus der Schnittseite elektrisch, so kommt es (Versuch am 5. Tag nach 0,015 Tetrahydroatophan) zu kurzdauernder tetanischer Streckung und fibrillärem Zucken; es besteht somit eine periphere Veränderung des Muskels.

Die Einwirkung von Chorkalzium und Magnesiumsalz belegen folgende Protokolle:

2. Versuch. Temporarie 28 g.

4. 2. 6 Uhr.: 0,04 $CaCl_2$ in den Lymphsack.

6 Uhr 15 Min.: 0,015 Tetrahydroatophan subkutan.

7 Uhr 15 Min.: Elektrische Reizung ohne abnormen Erfolg.

5. 2. Vormittags, nachmittags auf elektrische Reizung nichts Abnormes: d. h. nach der Zuckung sofort Erschlaffung; ebenso am 13. und 14. 2.

15. 2. Nach spontanem Sprung fibrilläre Zuckungen, ebenso nach elektrischer Reizung.

17. 2. Nach elektrischer Reizung kein Tetanus, wohl aber kräftige fibrilläre Zuckungen.

3. Versuch. Temporarie 40 g.

10. 2. 9 Uhr 30 Min. und 10 Uhr je 0,02 Magnesiumsulfat (2 proz. Lösung) Rückenlymphsack.

10 Uhr 15 Min.: 0,015 Tetrahydroatophan subkutan.

12 Uhr: Nichts Abnormes, auch nach elektrischer Reizung, nach Aufheben.

1 Uhr 45 Min.: Tier paretisch, bleibt leicht in Rückenlage, erhebt sich wieder.

7 Uhr: Ebenso.

11. und 12. 2. Nichts Abnormes.

13. 2. Beim Erheben tetanische Streckung, fibrilläre Zuckung; ebenso nach einer Pause wieder bei elektrischer Reizung beim Rollenabstand 11.

Dauernd dieselben Erscheinungen bis 20. 2. Versuch abgebrochen.

Es heben somit Kalzium- und Magnesiumsalze die Zuckungen auf; nach Ausscheidung dieser Salze tritt aber die eigenartige periphere Erregung der Nervenendigungen wieder in Erscheinung.

Die geschilderten fibrillären Muskelzuckungen erinnern an homologe Wirkungen des Guanidins; doch bestehen hier folgende wesentliche Unterschiede: Die Guanidinzuckungen treten am vergifteten Tier spontan auf, während sie beim Tetrahydroatophan nur nach vorheriger starker

nervöser Reizung auftreten. Guanidin wirkt sodann am isolierten Muskel, Tetrahydroatophan nicht.

Wenn man nicht annehmen will, dass die Kalzium- und Magnesium-Ionen das Tetrahydroatophan aus seiner nervösen Verbindung lockern, verdrängen und sich an seine Stelle festsetzen, sodann nach Tagen das in den Kreislauf gelangte, nicht ausgeschiedene Tetrahydroatophan im Umfang der Ausscheidung der Magnesiumsalze wieder an seine ursprüngliche Stelle sich einnistet, so bleibt — ähnlich wie bei den bekannten Verhältnissen der Nikotinwirkung am Froschherzen — nur übrig anzunehmen, dass die Magnesium- oder Kalziumionen peripherer als die Tetrahydroionen am intramuskulären Nervendigungsapparat angreifen: unter allen Umständen ist aber dieser Teil der Tetrahydroatophanwirkung als peripher bedingt nachgewiesen. Einbringen der Tiere in eine Wärmeatmosphäre von 28° ändert nichts am zeitlichen Ablauf des Vergiftungsbildes.

Bedenkt man die Dauer und Intensität der geschilderten Symptome, so ist das Hydroatophan als ungewöhnlich giftig zu bezeichnen. So hatte eine 35 g Eskulenta nach 0,005 g noch nach 11 Tagen so kräftige und typische Krämpfe und Zuckungen, dass ich es zur myographischen Aufnahme der Muskelzuckung bei dieser Vergiftung benützte. (Der Versuch ergab bei durchschnittenem Plexus in dieser Richtung nur normale Verhältnisse.) Selbst 0,001 g zeigte am nächsten Tag bei einer 37 g Eskulenta den willkürlich auslösbaren Tetanus; am dritten Tag waren noch Spreizen der Schwimmhäute vorhanden, sonst Abklingen der Erscheinungen.

Versenken des isolierten Gastroknemius in eine Tetrahydroatophan-NaCl-Lösung bleibt, wie erwähnt, symptomlos.

Fasse ich zusammen, so lässt sich sagen: Es sind die Beziehungen des Atophanmoleküls zum Herzen durch die Hydrierung völlig geschwunden, eine intensive spinale und periphere Erregungswirkung dafür eingetreten: der Tetanus ist spinalen, die fibrillären Zuckungen peripheren Ursprungs.

Den Verlauf am Warmblüter zeigen folgende Versuche:

4. Versuch. Kaninchen 1900 g. Rektumtemperatur 38,8.

10 Uhr 15 Min.: Subkutan 20 ccm 1,5 proz. Tetrahydroatophanlösung = 0,3.

10 Uhr 20 Min.: Paretische Stellung der unteren Extremitäten. Beim Anfassen tetanische Streckung derselben.

10 Uhr 30 Min.: Bei Anstossen Tetanus.

10 Uhr 38 Min.: Tier sitzt aufrecht, auf Berührung klonische Streckung der Extremitäten mit nachfolgender Erschlaffung. Weiteres Berühren nunmehr ohne Erfolg.

11 Uhr: Ebenso.

11 Uhr 35 Min.: Fällt im ausgelösten Tetanus auf die Seite. Erhebt sich wie normal.

3 Uhr nachmittags: Spontan keine Erscheinung, sitzt. Auf kräftiges Erheben: Tetanische Streckung der hinteren Extremitäten.

6 Uhr: Ebenso.

Nächsten Morgen: Normal.

5. Versuch. Kaninchen 1650 g.

10 Uhr 2 Min.: 5 ccm = 0,075 Tetrahydroatophan in die Ohrvene.



10 Uhr 6 Min.: Tier sitzt ruhig, auf Anfassen Streckung der unteren Extremitäten mit langsamer Erschlaffung.

10 Uhr 15 Min.: Klopfen auf den Tisch, in die Hände Schlagen ohne Erfolg, angefasst sofort Tetanus.

10 Uhr 22 Min.: Tier wird tief ätherisiert, wird völlig reflexlos, beim Hantieren mit ihm bleibt alles schlaff.

10 Uhr 25 Min.: Hebt den Kopf wieder.

10 Uhr 32 Min.: Phänomen des Tetanus wieder maximal.

12 Uhr: Ganz normal, auf Anstossen Erheben, kein Tetanus mehr.

Auch an der Katze bedingen 0,15 Tetrahydroatophan subkutan durch 24 Stunden einen homologen Zustand mit sekundenlang andauernder, künstlich auslösbarer Dauerkontraktur. Dann Erholung ohne Residuum.

Im Kymographionversuch ist eine Beteiligung des Zirkulationsapparates nicht erweislich; insbesondere ist am kuraresierten Tier (Kaninchen) nach Tetrahydroatophan keine medulläre Erregung — wie nach Strychnin — nachweisbar.

Somit wird das Vergiftungsbild am Warmblüter durch eine spinale Reflexerregbarkeitssteigerung charakterisiert, die sich minder explosiv als beim Strychnin äussert.

Im Anschluss an einen abgelaufenen Tetanus ist das Tier scheinbar normal, erst nach einer minutenlangen Ruheperiode ist der Tetanus wieder auslösbar. Es ist hier im Experiment ein Zustand erzeugt, der auffällig an die Myotonia congenita (Thomsen-Krankheit) erinnert: nach Ruhe kräftige tetanische Kontraktur; ein Status, der sich beim Warmblüter stundenlang, am Kaltblüter wochenlang unvermindert erhält.

Periphere Muskelphänomene habe ich am Warmblüter nicht beobachtet.

In Beziehung auf das Schicksal des Tetrahydroatophans kann ich nach Versuchen am Kaninchen mitteilen, dass es wohl homolog dem Atophan eine partielle Oxydation im Warmblüterorganismus erfährt: der Aetherextrakt der Harne gibt die Diazoreaktion, die native Substanz natürlich nicht. Ausserdem tritt ein grosser Teil in unveränderter — für den Frosch typisch toxischer — Form in den Harn über.

Den spinalen Angriffspunkt unseres Körpers erweist auch die lumbale Injektion desselben: wenige Minuten nach der Injektion tritt dieselbe Steigerung der Erregbarkeit mit tetanischer Streckung der unteren Extremitäten, nachfolgender Unerregbarkeit und alsbaldigem Wiedereintritt der Phänomene ein. In den Krampfpausen sind die Extremitäten paretisch.

Aenderung der Giftwirkung basischer Körper durch Wasserstoffaufnahme (Lösung doppelter Bindungen) ist oft beobachtet worden. Je mehr Fälle dieser Art untersucht werden, desto mannigfaltiger die Folgen, um so weniger aber die Möglichkeit einer einheitlichen Formulierung der Bedeutung des Eingriffs. An den einfachsten Basen Pyridin, Chinolin, Naphthylamin bedingt Hydrierung Verstärkung der Wirkung. Beim Uebergang von Morphin zu Dihydromorphin (Oldenberg) ist eine Schwächung zu verzeichnen, ähnlich bei Vergleich von Normorphin mit



Dihydronormorphin[1]), ebenso bei Vergleich von Papaverin mit Hydropapaverin, von Phenyläthylamin mit Hexahydrophenyläthylamin [Bry[2]]. Hingegen zeigte mir ein Tetrahydrochinin[3]), das im Chinolinkern reduziert ist, gemessen an der Herzwirkung am Frosch keine qualitative, vielmehr eine quantitative (0,005 bedingen eine Frequenzminderung auf die Hälfte, mit langen Diastolen) Aenderung.

Eine Beziehung des Tetrahydroatophans zum Ū-Stoffwechsel können nur behutsam abgestufte Versuche am Menschen feststellen, nicht minder, ob die hier festgestellte organotrope Wirkung therapeutische Benutzung ermöglicht.

1) Heimann, H., diese Zeitschr. Bd. 17.
2) Bry, diese Zeitschr. Bd. 16.
3) Präparat von Zimmer & Co., Frankfurt.

XV.

Ueber die Einwirkung der Substanzen der Digitalinreihe auf die Oxydasegranula des Säugetierherzens.

Von

Dr. med. et phil. **E. Impens** (Elberfeld).

Das Cymarin, das Glykosid des Apocynum canabinum ruft nach Löwitt[1]) eine starke Abnahme der Zahl oder der Färbbarkeit der Oxydasegranula des Kaninchen- oder Meerschweinchenherzens hervor.

Diese Wirkung hätte an sich nichts Unerwartetes; auffallend wäre es nur, wenn sie nicht auch den anderen Herzgiften der Digitalinreihe zukäme.

Die Konstitution des Strophanthins unter anderen hat eine derart weitgehende Aehnlichkeit mit derjenigen des Cymarins[2]), die physiologische Wirkung der beiden Glykoside hat so grosse Analogien, dass man die Annahme, es könnte zwischen beiden Substanzen ein bedeutender Unterschied in der Beeinflussung der Oxydasegranula des Herzens bestehen, von vornherein als unwahrscheinlich betrachten kann.

Nach den Ergebnissen seiner Versuche mit Cymarin wäre es für Löwitt eine naheliegende Ergänzung derselben gewesen, sie auf Digitalin und Strophanthin auszudehnen.

Da diese Versuche nicht gemacht worden sind, ist ein Zweifel über die Wirkungsweise des Cymarins zurückgeblieben, welcher zu irrigen Auffassungen führen konnte und geführt hat[3]). Es blieb ja doch der Anschein bestehen, als ob Cymarin in der Schädigung der Oxydasegranula eine Ausnahmestellung unter den Glykosiden der Digitalinreihe einnähme.

Um diese Frage zu klären, habe ich die Versuche von Löwitt wiederholt und zwar vergleichsweise mit Digitalis, Strophanthin und Cymarin.

Als Objekt habe ich das Herz der Katze gewählt, erstens, weil dieses Tier auf Digitalispräparate relativ gleichmässig reagiert, zweitens, weil es in dieser Zeit leichter zu beschaffen ist als andere Versuchstiere.

---

1) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 77. S. 186.

2) Windaus hat gezeigt, dass Strophanthin und Cymarin die gleiche kohlehydratfreie Komponente, das Strophanthidin oder Cymarigenin, besitzen und sich nur durch die Zusammensetzung des Zuckers unterscheiden.

3) Gaisbök, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. 17. S. 311.

Zur Färbung der Oxydasegranula empfiehlt Schultze[1]) eine Mischung von gleichen Teilen einer alkalischen α-Naphthollösung und einer 1 proz. Dimethylparaphenylendiaminlösung (oder dessen Chlorhydrat).

Die α-Naphthollösung wird auf folgende Weise hergestellt: man erwärmt bis zum Sieden 1 g α-Naphthol mit 100 ccm Wasser; das Naphthol schmilzt und löst sich zum Teil. Man fügt während des Kochens tropfenweise konzentrierte Natronlauge bis zur Auflösung des α-Naphthols zu und setzt nach dem Erkalten noch so viel zu, bis die über dem teilweise wieder ausgefallenen α-Naphthol stehende Flüssigkeit nicht mehr merklich getrübt ist. Die klare, leicht bräunliche, obenstehende Flüssigkeit ist brauchbar.

Das Schultze'sche Reagens ist also stark alkalisch und hat den Nachteil, die Gewebe durch Schwellung zu schädigen. Um dies zu vermeiden, verwendete v. Gierke[2]) eine gesättigte Lösung von α-Naphthol in Wasser ohne festes Alkali; dieselbe ist aber sehr verdünnt und färbt langsamer und schwächer.

Ich habe versucht, das α-Naphthol durch das 1—4 oxynaphthalinsulfosaure Natrium zu ersetzen und habe damit eine gute Färbung der Oxydasegranula unter möglichster Schonung der Gewebe erreicht. Das Reagens wird durch Mischung gleicher Teile 1,2 proz. 1—4 naphtholsulfosauren Natrium- und 1 proz. Dimethylparaphenylendiaminchlorhydratlösung in physiologischer Kochsalzlösung mit nachträglichem Zusatz, direkt vor dem Gebrauch, von genügend normaler Natronlauge, um die Salzsäure des Chlorhydrats zu binden, hergestellt.

Diese Mischung ist anfangs klar und hell-bräunlich, färbt sich aber bald tiefblau und trübt sich mit der Zeit infolge von Oxydation.

Ein grosser Teil der Herzschnitte ist parallel in dem mit α-Naphthol- und in dem mit 1—4 Naphtholsulfosäure bereiteten Reagens gefärbt worden; ein Unterschied in der Intensität der Granulafärbung konnte nicht festgestellt werden, wohl aber zeigten die mit der alkalischen α-Naphtholmischung behandelten Präparate eine deutliche Schädigung des Gewebes durch das Alkali.

Farbstoffniederschläge sind mit keiner der beiden Mischungen zu vermeiden; sie sind am geringsten, wenn das Reagens frisch verwendet wird und nur wenige Schnitte in einem Schälchen zusammen gefärbt werden.

Um stets einigermassen vergleichbare Präparate zu haben, wurden in meinen Versuchen nur die mittleren Streifen des Septum ventriculorum geschnitten. Sofort nach der Entnahme aus der Brusthöhle wurde das Herz in physiologische Kochsalzlösung gelegt und präpariert, die Schnitte wurden am Gefriermikrotom mit Aether oder Kohlensäure angefertigt und in physiologischer Kochsalzlösung aufgerollt.

Die Färbung dauerte 6—8 Minuten; die Montierung, nach gründlichem Auswaschen, geschah in 54—56 proz. Rohrzuckerlösung.

1) Schultze, Zentralbl. f. Bakt. I. Orig. Bd. 56. 1910. S. 544.

2) Münchener med. Wochenschr. 1911. Nr. 44.



Die Haltbarkeit der Granulafärbung wechselt sehr; manche Präparate hielten sich mehrere Tage recht gut, andere verblassten schon nach Stunden, ohne dass ich einen Grund für diesen Unterschied finden konnte.

Die in der Schultze'schen oder in der v. Gierke'schen Mischung gefärbten Schnitte verhielten sich in dieser Beziehung nicht anders.

Bei der Färbung der Oxydasegranula normaler Katzenherzen stiess ich auf eine Erscheinung, welche die Beurteilung der Versuchsergebnisse an vergifteten Tieren in gewisser Hinsicht sehr erschwert. Es stellte sich nämlich heraus, dass nicht allein die Herzen verschiedener Tiere, sondern auch häufig die einzelnen Schnitte eines selben Septum ventriculorum erhebliche Unterschiede in der Dichte und in der Verteilung der Granula aufweisen.

Der Aether, den ich bei einigen Kontrolltieren zur Betäubung brauchte, ist für diese Ungleichmässigkeit nicht verantwortlich zu machen, wie ich mich im Verlauf meiner Versuche überzeugen konnte; ein Mangel an Sauerstoff ist ebenfalls nicht als Ursache zu betrachten, denn durch Lüftung oder Behandlung der Schnitte mit reinem Sauerstoff erreichte ich kein besseres Bild.

Es handelt sich demnach um individuelle, zum Teil auch um lokale Schwankungen im Organ selbst, welche der Schätzung des Schädigungsgrades der Herzoxydasegranula durch Pharmaka eine grosse Unsicherheit verleihen, welche aber für die Beantwortung der Frage, die ich mir gestellt habe, keineswegs ein Hindernis bilden. Die Ergebnisse meiner Versuche, welche in den folgenden Protokollen zusammengefasst sind, geben in dieser Beziehung volle Klarheit.

I. Digitalis.

a) Herz einer durch intravenöse Injektion von 4 ccm „Pangital“ getöteten Katze.

1. Schnitt: w.[1]	5. Schnitt: s. w.	9. Schnitt: +
2. Schnitt: s. w.	6. Schnitt: ++	10. Schnitt: +
3. Schnitt: +	7. Schnitt: +	11. Schnitt: w.
4. Schnitt: w.	8. Schnitt: w.	12. Schnitt: ++

b) Herz einer durch intravenöse Einspritzung von 5 ccm „Pangital“ getöteten Katze.

1. Schnitt: ++ z. T. kleine oder inselweise gruppierte	8. Schnitt: ++ inselweise gruppiert
2. Schnitt: +++	9. Schnitt: +++
3. Schnitt: +++	10. Schnitt: ++
4. Schnitt: ++ inselweise angehäuft	11. Schnitt: ++
5. Schnitt: z. T. ++ ungleichmässig verteilt	12. Schnitt: + inselweise gruppiert
6. Schnitt: +++	13. Schnitt: +++
7. Schnitt: ++ z. T. inselw. gruppiert	14. Schnitt: +
	15. Schnitt: +++ inselw. gruppiert

1) Die in den Prototollen verwendeten Zeichen bedeuten: +++ sehr viele, ++ viele, + mässig viele, w. wenige, s. w. sehr wenige in den Schnitten sichtbare Granula.



II. Strophanthin.

a) Herz einer durch intravenöse Injektion von 0,5 mg Strophanthin getöteten Katze.

1. Schnitt: +
2. Schnitt: s. w.
3. Schnitt: s. w.
4. Schnitt: + stellenweise
5. Schnitt. s. w.
6. Schnitt: s. w.
7. Schnitt: s. w.
8. Schnitt: s. w.
9. Schnitt: s. w.
10. Schnitt: + inselweise gruppiert
11. Schnitt: +
12. Schnitt: +

In einem zweiten Septumstreifen:

1. Schnitt: w.
2. Schnitt: +
3. Schnitt: s. w.
4. Schnitt: s. w.
5. Schnitt: ++ inselw. od. diffus verteilt
6. Schnitt: w.
7. Schnitt: + z. T. inselweise gruppiert
8. Schnitt: ++ z. T. inselweise, z. T. diffus verteilt
9. Schnitt: + z. T. inselweise, z. T. diffus verteilt
10. Schnitt: ++ z. T. inselweise angehäuft
11. Schnitt: ++ bis +++
12. Schnitt: +
13. Schnitt: +
14. Schnitt: + aber nur stellenweise

b) Herz einer durch intravenöse Injektion von 0,5 mg Strophanthin getöteten Katze.

1. Erster Septumstreifen:

1. Schnitt: + diffus verteilt
2. Schnitt: +
3. Schnitt: s. w.
4. Schnitt: s. w.
5. Schnitt: ++ kleine Granula
6. Schnitt: + vereinzelt
7. Schnitt: ++ diffus, klein
8. Schnitt: +
9. Schnitt: s. w.

2. Zweiter Septumstreifen:

1. Schnitt: w.
2. Schnitt: +
3. Schnitt: w.
4. Schnitt: ++ an einzelnen Stellen
5. Schnitt: s. w.
6. Schnitt: + inselweise gruppiert.
7. Schnitt: w.
8. Schnitt: ++ diffus verteilt
9. Schnitt: + z. T. inselweise, z. T. diffus verteilt
10. Schnitt: w. inselweise gruppiert
11. Schnitt: s. w.
12. Schnitt: +++ gleichmässig verteilt

c) Herz einer durch intravenöse Einspritzung von 0,5 mg Strophanthin getöteten Katze.

1. Erster Septumstreifen:

1. Schnitt: w. stellenweise ++
2. Schnitt: +
3. Schnitt: s. w.
4. Schnitt: s. w.
5. Schnitt: +
6. Schnitt: +
7. Schnitt: +

2. Zweiter Septumstreifen:

1. Schnitt: +++ kleine Granula
2. Schnitt: +++ stellenw. weniger
3. Schnitt: +++ stellenw. weniger
4. Schnitt: +++ stellenw. weniger
5. Schnitt: ++
6. Schnitt: w. stellenweise +++
7. Schnitt: +++ sehr kleine Granula
8. Schnitt: + stellenweise +++
9. Schnitt: +++
10. Schnitt: ++ bis +
11. Schnitt: + stellenweise +++
12. Schnitt: ++ bis +++

III. Cymarin.

a) Herz einer durch intravenöse Injektion von 1 mg Cymarin getöteten Katze.

1. Erster Septumstreifen:

1. Schnitt: +
2. Schnitt: +
3. Schnitt: + inselweise
4. Schnitt: +
5. Schnitt: w.
6. Schnitt: w.
7. Schnitt: +
8. Schnitt: ++
9. Schnitt: +
10. Schnitt: +
11. Schnitt: stellenweise +++
12. Schnitt: +

2. Zweiter Septumstreifen:

1. Schnitt: ++ inselweise verteilt
2. Schnitt: +++ inselw. gruppiert
3. Schnitt: ++ inselweise grosse Granula
4. Schnitt: +++ inselw. gruppiert
5. Schnitt: +++ inselw. gruppiert
6. Schnitt: + inselweise gruppiert
7. Schnitt: + inselweise gruppiert
8. Schnitt: ++ inselweise und diffus verteilt
9. Schnitt: w.
10. Schnitt: +
11. Schnitt: s. w.
12. Schnitt: s. w.

3. Dritter Septumstreifen:

1. Schnitt: w. inselweise verteilt
2. Schnitt: w. inselweise verteilt
3. Schnitt: w. inselweise verteilt
4. Schnitt: +
5. Schnitt: +++
6. Schnitt: ++
7. Schnitt: +++
8. Schnitt: ++ inselweise gruppiert
9. Schnitt: +++ inselweise gruppiert

b) Herz einer durch intravenöse Injektion von 0,5 mg Cymarin getöteten Katze.

1. Erster Septumstreifen:

1. Schnitt: w.
2. Schnitt: s. w.
3. Schnitt: +++ z. T. inselweise gruppiert
4. Schnitt: w.
5. Schnitt: ++
6. Schnitt: w.
7. Schnitt: s. w.
8. Schnitt: +++ inselweise verteilt
9. Schnitt: +++
10. Schnitt: w.
11. Schnitt: w.
12. Schnitt: w.
13. Schnitt: s. w.
14. Schnitt: + inselweise gruppiert
15. Schnitt: ++
16. Schnitt: +++

2. Zweiter Septumstreifen:

1. Schnitt: + inselweise gruppiert
2. Schnitt: + inselweise gruppiert
3. Schnitt: ++ stellenweise weniger
4. Schnitt: ++ inselweise verteilt
5. Schnitt: ++ bis +++
6. Schnitt: ++ inselweise gruppiert

Präparate eines anderen Streifens, erst am folgenden Tag gefärbt, zeigten im Durchschnitt viele, relativ gleichmässig verteilte Granula.



c) Herz einer durch intravenöse Injektion von 1 mg Cymarin getöteten Katze.

1. Schnitt: +++	5. Schnitt: +++	8. Schnitt: ++
2. Schnitt: +++	6. Schnitt: ++ bis +++	9. Schnitt: +++
3. Schnitt: +++		10. Schnitt: +++
4. Schnitt: +++	7. Schnitt: +++	11. Schnitt: +++

Andere Streifen dieses Septums zeigten dieselbe Gleichmässigkeit und dieselbe Dichte der Oxydasegranula.

Es ergibt sich aus dieser Untersuchung ohne jeden Zweifel, dass

1. Cymarin keine Ausnahmestellung unter den Substanzen der Digitalinreihe einnimmt, was die Einwirkung auf die Oydasegranula des Herzens anbetrifft,

2. eine Schädigung der Granula mit dem typischen Herzstillstand und mit dem spezifischen Toxizitätsmechanismus dieser Substanzen nicht in unmittelbaren Zusammenhang zu bringen ist; denn trotz akuten Stillstandes weisen manche Herzen Granulabilder auf, welche von den reichsten normalen nicht abweichen,

3. in Anbetracht des in weiten Grenzen wechselnden Bildes der Oxydasegranula des normalen Herzens die Frage noch offen bleibt, ob die Digitalinsubstanzen überhaupt eine Schädigung der Granula sekundär hervorrufen.

Das gleiche gilt für die Querstreifung des Herzmuskels; ich habe mich nicht überzeugen können, dass dieselbe nach Cymarin- oder Strophanthinvergiftung undeutlicher ausfiel.

XVI.

Ueber den Einfluss wechselnder Aussentemperatur auf die Zuckerausscheidung phlorizindiabetischer Hunde[1]).

Von

Priv.-Doz. Dr. **W. Weiland.**

Auf dem Kongress für innere Medizin 1905 veröffentlichte Lüthje zum ersten Male, dass er bei Hunden. die durch völlige Exstirpation des Pankreas schwer diabetisch gemacht waren, eine bestimmte Abhängigkeit der Zuckerausscheidung von der Höhe der Aussentemperatur gefunden hatte, und zwar schieden die Tiere in der Wärme wenig Zucker aus, während in der Kälte die Zuckermengen beträchtlich anstiegen. Die Untersucher, die die Versuche Lüthje's nachprüften, fanden sie teils bestätigt, teils konnten sie sich seinen Resultaten nicht anschliessen. Um dem Einwand zu begegnen, es habe sich in seinen Versuchen um Tiere mit nur teilweise exstirpiertem Pankreas gehandelt, wiederholte Lüthje die Versuche und berichtete darüber auf dem Kongress für innere Medizin 1907. Die ausführliche Arbeit mit den Versuchsprotokollen ist noch nicht erschienen; er fand seine ersten Angaben auch bei der Nachprüfung in dem gleichen Masse bestehend. Ueber die Bedingungen, unter denen diese Abhängigkeit der Zuckerausscheidung von warmer und kalter Aussentemperatur eintritt, liess sich folgendes feststellen:

Der Hund im Hungerzustand zeigt eine gesetzmässige Abhängigkeit der Zuckermenge, die er ausschied, von der Temperatur der umgebenden Luft, so zwar, dass die absoluten Zuckermengen allmählich kleiner wurden. War der Hund kalorisch ausreichend mit Fett und Eiweiss ernährt, so liess der Einfluss von Wärme und Kälte allmählich nach, um bei wieder unterernährtem Tier prompt aufzutreten. Gestützt auf die Untersuchungen von Embden, Lüthje und Liefmann, die bei normalen Hunden bei wechselnder Aussentemperafur fanden, dass der

1) Die nachfolgende Untersuchung ist im Jahre 1908/09 zur Vervollständigung der damals von Lüthje in Angriff genommenen Untersuchungsreihe über den Wärme-Kälteeinfluss bei diabetischem Organismus von mir angestellt worden. Es bietet sich mir gerade jetzt Gelegenheit zu ihrer Veröffentlichung; sie ist als eine Teiluntersuchung der damals von meinem verstorbenen Lehrer angeregten Arbeiten aufzufassen. Ich hoffe, dass es auch möglich sein wird, die übrigen Stücke der Oeffentlichkeit zu übergeben.



Kälte ein hoher, der Wärme ein niedriger Blutzuckerwert entspricht, gab Lüthje für das Wärme-Kältephänomen bei Hunden, denen das Pankreas exstirpiert war, an, dass es sich um wärmeregulatorische Vorgänge handele. Zum Ersatz des Wärmeverlustes in der Kälte macht der Organismus Zucker frei. Dieser wird, da ihn der pankreaslose Hund nicht verbrennen kann, ausgeschieden. Die gefundene Blutzuckererhöhung ist der Ausdruck für einen gesteigerten Zuckertransport aus dem Glykogendepot der Leber zu den Zuckerverbrauchsstätten, den Muskeln.

Obwohl nach dieser Erklärung zu dem Auftreten der Abhängigkeit der Zuckerausscheidung von Wärme und Kälte der Aussenluft es notwendig war, dass eine Stoffwechselstörung vorhanden war, die die normale Zuckerverbrennung hinderte, so wurden doch die Resultate Lüthje's auch auf andere Arten der Glykosurie übertragen, und als sie sich dort nicht nachweisen liessen, als ein Beweis gegen die Richtigkeit der Anschauungen Lüthje's verwandt. Hauptsächlich beschäftigten sich die Untersucher mit der Phlorizin- und Adrenalinglykosurie. In der mir zugänglichen Literatur fand ich über diesen Gegenstand Veröffentlichungen von v. Brasch, Kohler, Lattes und Lusk.

Brasch fand bei zwei Versuchstieren einmal die Abhängigkeit von Kälte und Wärme vor, das andere Mal nicht. Er glaubt, dass an kalten Tagen der gesamte Zucker in grossen Mengen zur Ausscheidung gelangt, wobei an den wärmeren eine vorübergehende Anhäufung von Glykogen stattgefunden haben mag.

Aus den Tabellen von Lattes geht hervor, dass zwar Unterschiede in der Zuckerausscheidung bei wechselnder Aussentemperatur vorhanden sind, dass sie aber nicht sehr beträchtlich und bei den verschiedenen Hunden in ihrer Intensität schwankend sind. Eine wesentliche Beeinflussung der Azetonkörperausscheidung fand er nicht. Er selbst fasst die Schlüsse, die er aus drei Versuchen zieht, dahin zusammen, dass die Zuckerausscheidung bei phlorizindiabetischen Hunden in der Wärme fällt, in der Kälte steigt; dass ein konstanter Unterschied in der Ausscheidung der Azetonkörper nicht besteht. Die absolute Grösse des ausgeschiedenen Zuckers sei abhängig von der Menge des injizierten Phlorizins; je stärker die Glykosurie, desto geringer sei die Azetonurie gewesen; je stärker aber die Glykosurie gewesen sei, desto geringer seien die Schwankungen beim Wechsel der Aussentemperatur gewesen.

Lusk lehnt die Abhängigkeit der Zuckerausscheidung von Wärme und Kälte bei phlorizindiabetischen Tieren ganz ab und spricht von einem „destructiv criticisme“ den Lüthje's Anschauungen erfahren hätten. Aehnlich äussert sich Kohler:

Die Versuche an adrenalindiabetischen Tieren hat er nicht zu Ende führen können, weil die Versuchstiere vorzeitig starben. Er kommt zu dem Resultat, dass ein spezifischer Einfluss der Aussentemperatur auf die Höhe der Zuckerausscheidung bei phorizindiabetischen Tieren nicht vorhanden ist. Die Höhe der Phlorizindosis, das er in warmer alkalischer Lösung subkutan injizierte, sowie der Grad der Aussentemperatur spielte in seinen Versuchen keine nennenswerte Rolle. Auch die Ernährung war ohne Einfluss. Er fand bei den meisten seiner Versuchs-



tiere, mehr oder weniger ausgesprochen, eine Verminderung der Zuckerausscheidung in der Kälte, oder wenigstens des Quotienten D : N. Er führt dies auf eine Verschlechterung der Zuckerproduktion in der Kälte zurück. Er glaubt dies durch eine Verlangsamung der Lebensprozesse zu erklären und eine Schädigung der Tiere, die dem Herabsinken der Zuckerbildung beim menschlichen Diabetes im Endstadium oder bei schwereren, interkurrenten Erkrankungen entspräche.

Von vornherein war die Möglichkeit, dass es auch beim Phlorizindiabetes eine Vermehrung der Zuckerausscheidung hervorrufe, wenn man das Versuchstier in die Kälte bringt, und eine Verminderung in der Wärme erfolge, nicht auszuschliessen. Nach theoretischen Ueberlegungen besteht die Wirkung des Phlorizins darin, dass es den „normaliter gebundenen und nicht ausscheidbaren Blutzucker aus seiner Bindung löst und so der Ausscheidung zugänglich macht.“ Bestand nun die Anschauung von Embden, Lüthje und Liefmann zu Recht, dass mit der Aussentemperatur der Blutzuckergehalt schwankt, so war es möglich, dass der zu gewissen Zeiten vermehrte Zucker im Blut vermehrt in den Harn überging bei der bestehenden vermehrten Nierendurchlässigkeit. Die Zuckerbildung in der Niere selbst kann man wohl als zu geringfügig ausser Betracht lassen.

In neun Versuchen habe ich den Einfluss der Kälte und Wärme auf den phorizindiabetischen Hund geprüft und lasse die Resultate in kurzen Tabellen folgen. Ueber die Versuchsbedingungen will ich noch vorherschicken, dass es sich um Tiere von etwa 10,0 kg Körpergewicht und mittellanger Behaarung handelt. Es waren ausschliesslich Weibchen, die zwecks Erleichterung des Katheterismus vorher eine Dammplastik mit Freilegung der Urethralöffnung angelegt erhielten. Sie wurden in Stoffwechselkäfigen gehalten und täglich zu bestimmter Stunde katherisiert. Die Nahrung erhielten sie gleich nach dem Katherisieren, und sie wurde sofort von den Tieren aufgefressen. Der Urin wurde quantitativ gesammelt und auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt. Die Zuckermengen wurden polarimetrisch und mit der im physiologisch-chemischen Institut zu Frankfurt a. M. üblichen Titriermethode ausgeführt. Die N-Werte in Doppelbestimmungen nach Kjedahl bestimmt, Azeton nach Messinger-Huppert, β-Oxybuttersäure mit Aetherextraktion im Apparat von Kutscher-Steudel. Die Werte der letzteren Bestimmungen habe ich in den Tabellen nicht angeführt, weil sie sehr gering waren und eine Abhängigkeit von der Aussentemperatur in keiner Weise zeigten. Die Phorizininjektion erfolgte dreimal am Tage in regelmässigen Abständen. Ich verwandte zur Injektion je 4 ccm einer 1 proz. Phlorizinlösung in 25 proz. Alkohol.

Der Wechsel der Temperatur erfolgte alle 24 Stunden; an den Wärmetagen waren die Tiere in geheizten Ställen, an Kältetagen in einem offenen Zimmer. Die Aussentemperatur wurde mit Maximal- und Minimalthermometer bestimmt. Die Eigentemperatur der Tiere zeigte keine Erhöhung oder Erniedrigung. In vier Untersuchungsreihen hungerten die Tiere, in zwei bekamen sie bestimmte Fleischmengen, in drei Fällen gemischte Ernährung aus Fleisch, Fett und Zucker in abgewogenen Mengen.

Ich überzeugte uns in Vorversuchen, dass es möglich war, bei gleichbleibender Nahrung und Temperatur, sowie regelmässiger Injektion gleicher Phlorizinmengen eine fast gleichbleibende Zuckerausscheidung zu erreichen, um auszuschliessen, dass Spontanschwankungen der Glykosurie

Versuch I. Weiblicher Pudel. Unterernährtes Tier 11,5—8,6 kg Gewichtsabnahme der absoluten Zuckermenge; daher vielleicht

Datum	Nahrung	Gewicht	Urinmenge	Reaktion	Zucker P. pCt.	Zucker R. pCt.	Zucker P. g	Zucker R. g
2.—3. 11. 1908	100 g Pferdefleisch	11,5	700	n.	3,3	3,42	23.1	23,34
3.—4.	„	11,1	400	s.	4,4	4,5	17,6	18,0
4.—5.	„	10,9	400	s.	4,1	4,0	16,4	16.0
5.—6.	„	10,8	300	schw. alk.	4,6	5,3	13,8	16,5
6.—7.	„	10,6	310	s.	4,3	4,6	13.3	14,2
7.—8.	„	—	—	—	—	—	—	—
8.—9.	„	10,3	400	schw. alk.	3,0	3,5	12,0	14,0
9.—10.	„	10,0	350	alk.	3,35	3,9	11,7	13,6
10.—11.	„	9,9	300	s.	4,1	4,6	12.3	13,8
11.—12.	„	9,9	300	s.	3,6	3,8	10,8	11,4
12.—13.	„	9,6	400	alk.	3,2	3,66	12,8	14,6
13.—14.	„	9,6	350	alk.	3,4	3,6	11,9	12,6
14.—15.	„	9,4	290	s.	5,1	5,4	14,7	15,6
15.—16.	„	9,3	400	s.	3,4	3,7	13,6	14.8
16.—17.	„	9,2	400	s.	4,6	4,9	13.4	19,6
17.—18.	„	9,2	300	s.	4,2	4,5	12,6	13.5
18.—19.	„	9,1	500	s.	2,4	2,6	12,0	13,0
19.—20.	„	9,0	300	alk.	4,2	4,4	12,8	13.2
20.—21.	„	8,9	300	sa.	3,6	3,9	10,8	11.7
21.—22.	„	8,7	220	s.	5,1	5,7	11,2	12,5
22.—23.	„	8,6	200	s.	4,4	4,7	8,8	9,4

Versuch II. Weiblicher Mischling, kurzhaarig. Hungertier

Datum	Nahrung	Gewicht	Urinmenge	Reaktion	Zucker P. pCt.	Zucker R. pCt.	Zucker P. g	Zucker R. g
29.—30. 11.	Hunger	11,3	500	a.	2,4	2,7	12,0	13,5
30.—1. 12.	„	10,5	1 000	s.	2,1	2,3	21,0	23,0
1.—2.	„	10,6	800	n.	1,9	2,1	15,2	16,8
2.—3.	„	10,4	600	s.	1,6	1,9	9,6	11,4
3.—4.	„	10,2	1 150	s.	1,5	2,0	17,25	23,0
4.—5.	„	10,0	1 050	a.	1,0	1,2	10,5	12,6
5.—6.	„	9,8	1 070	s.	1,1	1,5	11,8	16,0
6.—7.	„	9,6	570	s.	0,8	1,1	4,56	6,27

Versuch III. Weiblicher Spitzhund. 9. 12. Dammplastik. Hungertier wie in Ver- in der Kälte. Ueberwiegen des Absinkens der

Datum	Nahrung	Gewicht	Urinmenge	Reaktion	Zucker P. pCt.	Zucker R. pCt.	Zucker P. g	Zucker R. g
10.—11. 12.	Hunger	10,6	700	schw. alk.	3,2	3,3	22,4	23,1
11.—12.	„	10,1	955	s.	2,8	3,0	26,7	28,6
12.—13.	„	10,2	1 390	s.	1,1	1,4	15,2	19,4
13.—14.	„	9,8	830	s.	2,1	2,3	17,4	19,0
14.—15.	„	9,7	1 130	s.	1,35	1,7	15,2	19,2
15.—16.	„	9,3	770	s.	2,25	2,4	17,3	18,4
16.—17.	„	9,2	710	s.	2,3	2,7	16,3	19,1
17.—18.	„	9,0	650	s.	2,2	2,5	14,3	16,2
18.—19.	„	9,0	600	s.	?	1,99	?	11,9
19.—20.	„	8,6	?	?	?	?	?	?
20.—21.	„	8,5	315	s.	1,4	1,7	4,4	5,3

auftraten; auf die Veröffentlichung der betreffenden Kurven verzichte **ich**, die Protokolle sind aufgehoben. Nach diesen erläuternden Bemer**kungen** ist den folgenden tabellarischen Uebersichten kaum etwas hinzu**zufügen**.

In der Kälte mit absinkender Aussentemperatur zunehmende Zuckermenge; Abnahme das Fehlen des Anstiegs am letzten Kältetage.

Azeton pCt.	Azeton g	β-Oxybuttersäure g	Fe_2Cl_3	N-Gehalt g	D:N	Aussentemperatur °	Phlorizin	Bemerkungen
—	—	—	—	13,16	—	22	3 × 0,05	Urin auf die nächst höhere ganze Hunderterzahl aufgefüllt
—	—	—	—	6,44	—	23	„	—
—	—	0,2	—	6,24	—	23	„	—
0,0029	0,0087	0,13	—	5,72	—	23	„	—
0,0019	0,0057	0,089	—	5,89	—	23	„	—
—	—	0	—	—	—	23	„	Urin umgeworfen
0,0058	0,023	0	—	5,35	—	23	„	—
0,0014	0,0049	0	—	5,71	—	23	„	—
0,0058	0,0174	0	—	5,40	—	23	„	—
0,004	0,012	0,11	—	5,16	—	23	„	—
0,004	0,016	0,21	—	4,52	—	1—6	„	—
0,006	0,021	0,07	—	4,42	—	23	„	—
0,006	0,018	0	—	5,05	—	7	„	—
0,0049	0,019	0,16	—	4,28	—	11—15	„	—
0,004	0,017	0,1	—	4,96	—	3,5	„	—
0,005	0,015	0,06	—	4,46	—	24	„	—
0,003	0,015	0,109	—	4,40	—	7	„	—
0,004	0,012	0,04	—	3,99	—	24	„	—
0,009	0,027	0,13	—	4,38	—	24	„	—
0,012	0,026	0,07	—	4,86	—	24	„	—
0,007	0,014	0,08	—	4,34	—	24	„	—

mit abnehmender absoluter Zuckermenge. Deutlicher Ausschlag.

Azeton pCt.	Azeton g	β-Oxybuttersäure g	Fe_2Cl_3	N-Gehalt g	D:N	Aussentemperatur °	Phlorizin	Bemerkungen
0,0014	0,007	0	neg.	4,0	—	24	1 × 0,05	—
0,004	0,04	0	„	7,4	—	24	3 × 0,05	—
0,005	0,04	0	„	6,6	—	24	„	—
0,005	0,03	0	„	4,4	2,58	24	„	—
0,005	0,05	0	„	5,4	4,25	4	„	Urin mit Stuhl verunreinigt
0,003	0,03	0	„	5,5	2,29	24	„	—
0,004	0,04	0	„	4,9	3,26	4	„	—
0,002	0,01	0	„	3,6	1,74	24	„	—

such II. Kein Einfluss deutlich, nur am ersten Tag Anstieg der Zuckerausscheidung absoluten Zuckermenge über den Kälteeinfluss.

Azeton pCt.	Azeton g	β-Oxybuttersäure g	Fe_2Cl_3	N-Gehalt g	D:N	Aussentemperatur °	Phlorizin	Bemerkungen
—	—	—	neg.	7,77	2,97	24	3 × 0,05	—
0,009	0,085	—	„	8,55	3,34	8	„	—
0,007	0,097	—	„	11,08	1,75	24	„	—
0,01	0,08	—	„	4,97	4,55	8	„	—
0,006	0,06	—	„	7,21	2,66	24	„	—
0,02	0,15	—	„	6,36	2,72	9	„	—
0,005	0,03	—	„	5,96	3,20	24	„	—
0,01	0,08	—	„	5,93	2,73	4	„	—
0,005	0,03	—	„	4,70	2,53	24	„	—
?	?	0	„	?	—	7	„	—
0,005	0,015	—	„	2,85	1,89	24	„	—



Versuch IV. Weiblicher Mischling, kurzhaarig. Genügend er-

Datum	Nahrung	Gewicht	Urinmenge	Reaktion	Zucker			
					P. pCt.	R. pCt.	P. g	R. g
1908 10.—11. 12.	200 g Pferdefleisch 50 g Fett 20 g Zucker	10,6	900	n.	1,9	2,2	17,1	19,8
11.—12.	"	10,0	665	s.	2,35	2,7	15.6	17.9
12.—13.	"	9,8	800	s.	2,0	2,3	16.0	18.4
13.—14.	"	9,8	750	s.	2,1	2,3	15,7	17.2
14.—15.	"	9,7	635	s.	2,3	3,0	14,6	10.0
15.—16.	"	9,8	660	s.	2,2	2,5	14,5	16.5
16.—17.	"	9,7	530	s.	3,3	3,9	17,4	20.6
17.—18.	"	9,7	700	s.	2,2	3,0	15,4	21,0
18.—19.	"	9,6	380	s.	?	3,9	?	14,8

Versuch V. Nach 24 stündigem Hunger angefangen. Weiblicher Spitzhund. temperatur. An zwei Wärmetagen Steigerung

Datum	Nahrung	Gewicht	Urinmenge	Reaktion	P. pCt.	R. pCt.	P. g	R. g
10.—11. 1. 1909	200 g Pferdefleisch 50 g Fett 20 g Zucker	10,6	400	s.	2,55	2,9	10,2	11,6
11.—12.	"	10,5	600	n.	3,75	4,6	22,5	27.6
12.—13.	"	10,6	600	s.	4,0	4,6	24,0	27,6
13.—14.	"	10,6	500	s.	4,1	4,7	20,5	23,5
14.—15.	"	10,7	500	s.	4,6	5,3	23.0	26.5
15.—16.	"	10,7	300	a.	6,0	6,5	18,0	19.5
16.—17.	"	10,6	400	s.	4,9	5,6	19,6	22.4
17.—18.	"	10,8	300	s.	2,8	3,7	8,4	11.1
18.—19.	"	10,7	500	s.	4,0	4,5	20,0	22.5
19.—20.	"	10,8	400	s.	3,4	4,3	13,2	17.2
20.—21.	"	10,8	400	s.	3,8	4,5	15,2	18.0
21.—22.	"	10,8	500	s.	4,35	5,0	21,75	25.0
22.—23.	"	10,8	600	s.	3,9	4,3	23,4	25.8
23.—24.	"	10,6	500	s.	3,7	4,1	17,1	20,5
26.—27.	"	10,8	700	s.	2,7	3,3	18,9	23,1
27.—28.	"	10,9	600	s.	3,7	4,5	20,1	27,0

Versuch VI. Weiblicher Mischling, kurzhaarig. Hungertier mit erkennbaren Schwac-

Datum	Nahrung	Gewicht	Urinmenge	Reaktion	P. pCt.	R. pCt.	P. g	R. g
10.—11. 1. 1909	Hunger	10,1	600	s.	1,35	1,7	8,1	10,2
11.—12.	"	9,8	700	s.	1,55	1,7	10,8	11,9
12.—13.	"	9,6	700	s.	1,55	1,9	10,8	13,3
13.—14.	"	9,2	700	s.	2,6	2,7	18,2	18,9
14.—15.	"	9,2	700	s.	1,05	1,6	7,3	10,2
15.—16.	"	8,8	500	alk.	2,1	2,5	10,5	12,5
16.—17.	"	8,7	400	amp.	1,6	1,76	6,4	7,0
17.—18.	"	8,6	400	s.	1,4	1,7	5,6	6,8
18.—19.	"	8,5	400	s.	1,5	1,6	6,0	6,4
19.—20.	"	8,2	400	s.	2,1	2,7	8,4	10,8
20.—21.	"	8,1	500	s.	1,2	1,4	6,0	7,0
21.—22.	"	8,1	500	alk.	1,7	2,0	8,5	10,0

ährter Hund. Geringe Tagesschwankungen ohne erkennbaren Einfluss.

Azeton pCt.	Azeton g	β-Oxybuttersäure g	Fe_2Cl_3	N-Gehalt g	D:N	Aussentemperatur °	Phlorizin	Bemerkungen
neg.	neg.	—	neg.	9,18	—	7	3 × 0,05	—
„	„	—	„	6,51	—	24	„	—
„	„	—	„	5,04	—	7	„	—
„	„	—	„	6,65	—	24	„	—
„	„	—	„	5,88	—	bis 13	„	—
„	„	—	„	5,40	—	24	„	Hauteiterung; bei regelmässiger Messung hat der Hund an den folgenden Versuchstagen kein Fieber
„	„	—	„	7,99	—	5	„	—
0,002	0,014	—	„	5.00	—	24	„	—
neg.	neg.	—	„	3,67	—	kalt	„	Mit Stuhl verunreinigt

Genügend ernährter Hund. Deutliche Schwankungen entsprechend der Aussen-
ler ausgeschiedenen Zuckermenge.

Azeton pCt.	Azeton g	β-Oxybuttersäure g	Fe_2Cl_3	N-Gehalt g	D:N	Aussentemperatur °	Phlorizin	Bemerkungen
neg.	neg.	0	neg.	4,2	—	23	1 × 0,05	Regelmässige Messungen der Eigentemperatur ergaben stets Temperaturen um 38° C.
„	„	0	„	5,9	—	23	3 × 0,05	—
„	„	0	„	6,33	—	23	„	—
„	„	0	„	5,5	—	23	„	—
„	„	0	„	5,69	—	7—9	„	—
Spur	„	0	„	4,83	—	23	„	—
neg.	„	0	„	4,73	—	6—8,5	„	—
„	„	0	„	4,82	—	23	„	—
„	„	0	„	5,81	—	4—8	„	—
„	„	0	„	4,03	—	23	„	—
„	„	0	„	3,42	—	1—2	„	—
„	„	0	„	4,55	—	23	„	—
„	„	0	„	5,24	—	1—4	„	—
„	„	0	„	4,64	—	23	„	Am 24. 1. nachm. wurde der Hund versehentlich nicht gespritzt, daher sind 2×24 Std. die Urine nicht benutzt worden; der Hund blieb unter den gleichen Versuchsbedingungen wie vorher
„	„	0	„	5,39	—	—1 +3	„	
„	„	0	„	6,30	—	23	„	

kungen, die in der Mitte des Versuchs verschwinden, gegen Ende wieder deutlich werden.

Azeton pCt.	Azeton g	β-Oxybuttersäure g	Fe_2Cl_3	N-Gehalt g	D:N	Aussentemperatur °	Phlorizin	Bemerkungen
—	—	0	neg.	4,7	—	23	3 × 0,05	Regelmässige Messungen d. Eigentemperatur ergaben immer Werte um 38,0° C.
—	—	0	„	5,1	—	23	„	—
—	—	0	„	4,5	—	23	„	—
0,004	0,028	0	„	4,0	—	8	„	—
0,006	0,042	0	„	3,5	—	23	„	—
0,009	0,04	0	„	4,1	—	6—9	„	—
0,006	0,02	0	„	3,2	—	23	„	—
0,007	0,028	0	„	3,0	—	5—10	„	—
0,007	0,028	0	„	2,9	—	23	„	—
0,007	0,028	0	„	3,3	—	1—6	„	—
0,007	0,035	0	„	2,4	—	23	„	—
0,006	0,03	0	„	3,3	—	1—2	„	—



Versuch VII. Weiblicher Pudel. Hungertier. Regel-

Datum	Nahrung	Gewicht	Urinmenge	Reaktion	Zucker			
					P. pCt.	R. pCt.	P. g	R. g
22.–23. 1. 1909	Hunger	13,8	900	s.	2,2	3,1	19,8	27,9
23.–24.	..	13,3	600	s.	3,0	3,3	18,0	19,8
24.–25.	..	13,2	—	—	—	—	—	—
25.–26.	..	—	—	—	—	—	—	—
26.–27.	..	12,6	600	s.	1,8	2,0	10,8	12,0
27.–28.	..	12,4	400	s.	3,3	3,6	13,4	14,4
28.–29.	..	12,3	600	s.	1,6	2,0	9,6	12,0
29.–30.	..	11,8	300	s.	4,0	4,3	12,0	12,9
30.–31.	..	11,8	400	s.	1,8	2,1	7,2	8,4
31.–1.	..	11,7	300	s.	3,6	4,0	10,8	12,0
1.–2.	..	11,4	200	s.	1,8	2,3	3,6	4,6
2.–3.	..	11,3	300	s.	2,8	3,1	8,4	9,3
3.–4.	..	11,1	300	s.	1,3	1,6	3,9	4,8
4.–5.	..	10,8	300	s.	2,3	2,6	6,9	7,8
5.–6.	..	10,8	400	s.	1,1	1,3	4,4	5,2

Versuch VIII. Boxer, weiblich. Unterernährtes Tier. Gewicht sinkt um 1,9 kg. unter dem Einfluss

Datum	Nahrung	Gewicht	Urinmenge	Reaktion	P. pCt.	R. pCt.	P. g	R. g
29.–30. 1. 1909	150 g Pferdefleisch	12,8	700	s.	5,0	5,3	35,0	37,1
30.–31. 1.	..	12,6	500	s.	4,0	4,0	20,0	20,0
31.–1. 2.	..	12,2	400	s.	6,0	6,3	24,0	25,3
1.–2.	..	11,7	900	s.	3,0	3,3	27,0	29,7
2.–3.	..	11,5	400	s.	3,3	4,6	15,6	18,4
3.–4.	..	11,3	600	s.	5,0	5,3	30,0	31,8
4.–5.	..	11,2	300	s.	5,0	5,3	15,0	15,9
5.–6.	..	10,9	400	s.	3,2	3,6	12,8	14,4
6.–7.	..	10,9	300	a.	3,0	3,5	9,0	10,5
7.–8.	..	10,5	400	s.	5,4	5,7	21,6	22,8
8.–9.	..	10,5	400	a.	2,6	3,4	10,4	13,6
9.–10.	..	10,3	400	s.	4,9	5,4	19,6	21,6

In diesen Versuchsreihen scheint mit Deutlichkeit die Abhängigkeit der Zuckerausscheidung von der Aussentemperatur ausgesprochen zu liegen. Mit Ausnahme von Versuch III und IV, wo zwar auch an einzelnen Tagen deutliche Schwankungen entsprechend dem Wechsel der Lufttemperatur zu bemerken sind, an den übrigen Tagen jedoch so minimale Unterschiede, dass ich sie nicht als beweisend ansehen möchte, finden sich überall Unterschiede, wie sie bei sonst gleichbleibenden Be-

mässig eintretende Beeinflussung der Zuckerausscheidung.

Azeton		β-Oxy-buttersäure	Fe_2Cl_3	N-Gehalt	D:N	Aussentemperatur	Phlorizin	Bemerkungen Regelmäss. Temperaturmessungen zeigen um 38,0° C
pCt.	g	g		g		°		
neg.	neg.	0.	neg.	19,7	—	23	3×0,05	38,3
„	„	0	„	5,6	—	−1 +4	„	37,8
—	—	0	„	—	—	23	—	Heute nur 2×0,05 Phlorizin, daher die nächsten 2×24 Std. nicht einbezogen. Hund bleibt unter gleichen Versuchsbedingungen. 38,0
—	—	0	„	—	—	kalt	—	37,5
0,005	0,03	0	„	4,1	—	24	3×0,05	37,9
0,01	0,04	0	„	4,2	—	1—4	„	38,2
0,01	0,06	0	„	4,1	—	24	„	38,0
0,01	0,03	0	„	4,0	—	1 4	„	—
0,01	0,04	0	„	3,2	—	23	„	38,4
0,015	0,045	0	„	3,8	—	2—3	„	—
0,016	0,032	0	„	—	—	23	„	38,4
0,01	0,03	0	„	3,9	—	+0 bis +4	„	37,9
0,01	0,03	0	„	2,9	—	23	„	37,9
0,01	0,03	0	„	3,1	—	8 10	„	38,0
0,008	0,024	0	„	2,6	—	24	„	—

In der Kälte dauernder Anstieg der Zuckerausscheidung. Grosse Schwankungen der Temperatur.

pCt.	g	β-Oxy-buttersäure g	Fe_2Cl_3	N-Gehalt g	D:N	Aussentemperatur °	Phlorizin	Bemerkungen
neg.	neg.	0	neg.	7,87	—	−1 +4	3×0,05	Regelmässige Temperaturmessung ergab keine Herabsetzung in der Kälte, kein Fieber
0,02	0,1	0	„	6,6	—	−2 +3	„	37,5 „
neg.	neg.	0	„	8,7	—	+2 +3	„	37,4 „
„	„	0	„	—	—	+1,5 +2	„	38,5 „
„	„	0	„	7,84	—	+23	„	37,8 „
„	„	0	„	13,94	—	8 10	„	38,0 „
„	„	0	„	6,3	—	23	„	37,4
„	„	0	„	8,1	—	7 11	„	38,3 Urin m. Stuhl verunreinigt „
„	„	0	„	5,79	—	23	„	38,0 „
„	„	0	„	8,00	—	+2	„	— „
„	„	0	„	5,24	—	+23	„	— „
„	„	0	„	8,32	—	−1 +3	„	— „

dingungen nur durch die wechselnde Aussentemperatur erklärt werden können; dabei ist noch zu bemerken, dass in den eben erwähnten Versuchen die erreichten Kältegrade wenig sich von der gewöhnlichen Stalltemperatur von 24° unterscheiden, an einem Tag sogar bis 13,5° heraufgingen.

Die Frage nach der Entstehung des Wärme-Kältephänomens beim phlorizindiabetischen Tier dürfte folgendermassen zu beantworten sein:



Versuch IX. Fortsetzung von Versuch VIII mit Fütterung des Tieres. Steigende Zucker-

Datum	Nahrung	Gewicht	Urinmenge	Reaktion	Zucker			
					P. pCt.	R. pCt.	P. g	R. g
10.—11. 1. 1909	500 g Fleisch 100 g Fett 50 g Zucker	10,9	1 000	n.	2,0	2,5	20,0	25,0
11.—12.	"	10,9	1 000	s.	2,6	3,3	26,0	33,0
12.—13.	"	11,0	1 000	s.	3,2	3,9	32,0	39,0
13.—14.	"	11,2	1 000	s.	2,4	2,9	24,0	29,0
14.—15.	"	11,45	700	s.	2,1	2,7	14,7	18,9
15.—16.	"	11,5	1 000	s.	1,8	2,5	18,0	25,0
16.—17.	"	12,0	500	s.	2,8	3,6	14,0	21,0
17.—18.	"	?	525	s.	4,5	5,5	23,6	28,9
18.—19.	"	12,6	600	s.	—	—	20,1	23,8
19.—20.	"	12,6	600	s.	—	5,12	26,3	30,6
20.—21.	"	12,6	600	s.	3,2	3,5	19,2	21,0

Schon beim gesunden Tier treten, wie Embden, Lüthje und Liefmann zeigten, Schwankungen des Blutzuckergehaltes auf in dem Sinne, dass in der Kälte der Blutzuckerwert steigt, in der Wärme sinkt: ein ebensolcher Vorgang dürfte auch beim phlorizindiabetischen Tier stattfinden, da nach allgemeiner Anschauung die Vergiftung mit Phlorizin eine renale Glykosurie setzt und nichts zur Annahme einer Störung des intermediären Stoffwechsels zwingt. Im Blut kreist also an kalten Tagen mehr Zucker als an warmen Tagen. Die für den Zucker infolge der Vergiftung durchlässigen Nieren können die zirkulierende Zuckermenge nicht zurückhalten und den normalen Blutzuckergehalt nicht gewährleisten, sondern sie scheiden allen Zucker, der oberhalb der dem Phlorizindiabetes eigentümlichen Hypoglykämie liegt, aus. Es wäre also auch hier der Vorgang als eine wärmeregulatorische Funktion des Körpers bei geschädigten Nieren aufzufassen. Bei den immerhin nicht erheblichen Schwankungen — 0,057 und 0,108 sind die Grenzwerte bei normalen Hunden im Blutzuckergehalt — und den verschiedenen Bedingungen, unter denen die Hunde im Versuch waren (Ruhe oder Unruhe im Käfig, wechselnde Be-

mengen zu Beginn, dann wieder Absinken und Eintreten deutlicher Tagesschwankungen.

Azeton		β-Oxybuttersäure	Fe_2Cl_3	N-Gehalt	D.:N.	Aussentemperatur	Phlorizin	Bemerkungen
pCt.	g	g		g		g		
0.003	0,03	0	neg.	19,0	—	23	3×0,05	Regelmässige Temperaturmessung ergab keine Herabsetzung in der Kälte, kein Fieber
Spur	—	0	„	16,1	—	1	„	Urin mit Stuhl verunreinigt
„	—	—	„	14,0	—	23	„	Hauteiterung, kein Fieber
„	—	—	„	9,7	—	4,5 2,5	„	—
„	—	—	—	6,4	—	23	„	Eiterung hört auf
neg.	—	—	—	8,98	—	4	„	Stuhl im Urin
„	—	—	—	5,15	—	23	„	—
„	—	—	—	8,6	—	2	„	—
„	—	—	—	?	—	4 25 23	„	—
„	—	—	—	7.86	—	1 5	„	—
„	—	—	—	3,77	—	23	„	—

haarung usw.), sind die geringen Schwankungen und das hin und wieder auftauchende Versagen des Experimentes zu erklären.

Ziehen wir aus unseren Versuchen die Folgerungen, so sind es folgende:

1. Es ist möglich bei gleichbleibender Aussentemperatur bei phlorizindiabetischen Hunden bei gleicher Ernährung konstante Zuckerausscheidung hervorzurufen.

2. Der Einfluss der umgebenden Aussentemperatur ist in allen untersuchten Fällen deutlich erkennbar, tritt jedoch nicht in so grossem Unterschied hervor und auch nicht so ganz konstant wie bei pankreaslosen Hunden.

3. Beeinflussung durch Ernährungszustand und Nahrungszufuhr besteht nicht.

4. Als hauptsächliche Ursache für die wechselnde Ausscheidung ist der wechselnde Blutzuckergehalt anzunehmen, wie er von Embden, Lüthje und Liefmann für normale Hunde gefunden worden ist.

XVII.

Ueber Kapillardruckbestimmung.

Von

Hans Friedenthal (Nikolassee-Berlin).

Die medizinische Literatur bringt seit vielen Jahrzehnten Arbeiten über Messung des Blutdruckes in den menschlichen Kapillaren nach verschiedenen Methoden mit dem ausgesprochenen Ziel, die Beschaffenheit der Herztätigkeit und der Nierentätigkeit nicht bloss nach der Beschaffenheit der Schlagadern und nach dem Blutdruck in diesen beurteilen zu wollen. Die Veränderungen in der Blutfüllung der kleinsten Gefässe, Kapillarpuls bei Aorteninsuffizienz, Blässe und Röte oder livide Färbung der Haut — mit dem blossen Auge ohne Apparate zu beobachten — führten zu der Meinung, dass genauere Druckmessung im Verzweigungsgebiet der Haargefässe diagnostisch verwertbare Messgrössen und bei den verschiedenen Organerkrankungen charakteristische Kapillargefässbilder vielleicht ergeben könnten.

Drei Methoden der Kapillardruckmessung kommen in Betracht.

Die blutige Methode von Eugen Weiss bestimmt den Gegendruck einer schwachen Sodalösung am Wassermanometer, welcher bei einer künstlich gesetzten Kapillarblutung am Finger bei Druck auf eine gelochte Gummimembran die Blutung zum Aufhören bringt. Es gelingt in manchen Fällen bei Nachlassen des Druckes die Blutung von neuem hervorzurufen und auf diese Weise mehrere Messungen hintereinander auszuführen.

Auf unblutigem Wege bestimmte Basler in seinem Ochrometer den Druck, welcher eine gewählte Hautpartie zum Erblassen, d. h. Auspressen des Blutes aus den Haargefässen brachte. Von verschiedenen Autoren vor und nach Basler wurde zur Kapillardruckmessung der Druck gewählt, welcher das Blut eben aus den Kapillaren auszupressen im stande war, im Anschluss an die Blutdruckmessung im arteriellen System nach Riva Rocci und anderen.

Am meisten Interesse verdiente die Beobachtung der Haargefässe unter dem Mikroskop bei Oberlichtbeleuchtung unter Bedeckung der Haut mit einem Oeltropfen, wie sie von Landerer, Lombard und mikrophotographisch besonders von Weiss bei Bestimmung des Kapillardruckes benutzt wurde.

Stellt man die Ergebnisse der Autoren in einer Tabelle zusammen, so findet man die Höhe des Kapillardruckes, angegeben nach dem Mittel der Versuche von

Basler	zu	7 mm Hg	oder	94,5 mm H_2O
Lombard . . .	„	15—25 „ „	„	270 „ „
Basch	„	25—30 „ „	„	371 „ „
Recklinghausen .	„	55 „ „	„	744 „ „

Die Werte der verschiedenen Forscher schwanken um etwa 800 pCt., während in den Arbeiten des Einzelnen Schwankungen von mehr als 300 pCt. zu den Seltenheiten gehören.

H. Kraus stellte als Mittelwert für Gesunde einen Kapillardruck von 13—17 mm Hg, bei Kindern 6—13 mm Hg auf, bei Kranken fand er 8—31 mm Hg. Der Kapillardruck war erhöht bei venöser Stauung, bei Anämie, bei Leukämie, bei Asthenie und bei Unterernährung. Bei Diabetes mellitus war der Kapillardruck nicht immer niedrig. Hysterie und Neurasthenie sollten durch raschen Wechsel der Druckwerte sich bemerklich machen.

Bei Nephritiden mit Hypertonie war der Kapillardruck im Gegensatz zum arteriellen Druck sogar niedrig.

Landerer fand einen niedersten Kapillardruck von 5 mm Hg bei einem Karzinom, den höchsten von 30 mg Hg bei einer Aortensklerose mit dekompensiertem Herzen.

Bei Diabetes war der Kapillardruck niedrig, selbst wenn der arterielle Blutdruck erhöht war. Durch kalte Bäder sah Landerer den Blutdruck sinken, nach heissen Bädern war der Druck schwankend, öfter niedriger als vorher.

Lapinski fand den Kapillardruck bei Fröschen zwischen 15 und 60 mm Hg, also viel höher als viele Autoren den höchsten Kapillardruck beim Menschen angeben.

Lombard mass unter dem Mikroskop mit Oberbeleuchtung den Druck in den kleinsten Arteriolen und widerstandsfähigsten Kapillaren mit 60—70 mm Hg, den Druck in mittleren Kapillaren mit 35—45 mg Hg, in den leicht zusammendrückbarsten Kapillaren mit 15—25 mm Hg, in den kleinsten und oberflächlichsten Venen mit 15—20 mg Hg, in den Unterhautvenengeflechten mit 10—15 mm Hg. Lombard unterscheidet leicht zusammendrückbare und widerstandsfähige Kapillare mit sehr verschiedenen Druckwerten zwischen 70 und 15 mm Quecksilber.

Natansohn nimmt einen mittleren Kapillardruck beim Menschen von nicht weniger als 62 mm Hg an.

Roy und Brown bestimmten den Kapillardruck beim Frosch zu nur 7—11 mm Hg.

Eugen Weiss, der die Hautkapillaren photographierte, fand Kapillardrucksenkung bei Hypertonien und bei Diabetes, dagegen hohen Kapillardruck bei allen venösen Stauungen.

Weiss beobachtete die sogenannte Körnchenströmung, gekennzeichnet durch Unterbrechung der roten Blutsäule mit gelblichen Lücken bei dekompensierten Herzen. Bei Diabetes fand er eine Schlängelung der

Kapillaren ohne Verlangsamung der Blutströmung, an den Netzhautkapillaren sackförmige und variköse Erweiterungen. Weiss denkt an eine Erleichterung des CO_2-Austausches bei Diabetes durch Kapillargefässatmung durch die Haut. Nach Anlegung einer Armmanschette stockt der Kapillarblutlauf bei insuffizientem Herzen schon bei geringen Drucken, während bei Gesunden schon bei 115 mm Hg die Strömung wieder einsetzte. Bei Schrumpfniere mit Arteriosklerose sehen die Kapillaren lang und dünn aus, bei Stauung sieht man zuweilen unter dem Kapillarnetz ein tieferes Venennetz.

Beobachtet haben wohl am längsten und genauesten die Augenärzte die Kapillaren der Netzhaut, ohne allerdings Druckmessungen an die Beobachtung der Haargefässe anschliessen zu können. Verschmälerung und Verlängerung der Kapillaren, Körnchenströmung, in manchen Fällen auch variköse Erweiterungen und Aussackungen der Kapillaren der Netzhaut sind von Augenärzten beschrieben worden.

Fassen wir die bisherigen Ergebnisse der Forschung über den Kapillardruck und das Verhalten der Kapillaren bei den verschiedensten Erkrankungen innerer Organe zusammen, so müssen wir feststellen, dass die Druckmessungen so weit von einander abweichen, trotz Anwendung gleichartiger Untersuchungsmethoden, dass weder von einer Feststellung des Kapillardruckes in seiner absoluten Höhe bisher die Rede sein kann, noch von einer Anwendung der Kapillardruckmessung bei der Beurteilung der Krankheit innerer Organe. Die Anwendung der Beobachtung der Kapillarströmung in den Hautkapillaren hat in keiner Weise über die bei Untersuchung des Augenhintergrundes zu erzielenden Beobachtungen hinaus Anhalte geboten für diagnostisch verwertbare Kapillarveränderungen. Untersuchungen und Messungen des Verfassers bei Gesunden und Kranken zeigten, dass mit demselben Apparat, nämlich einem Original-Basler-schen Ochrometer, bei denselben Personen im Laufe desselben Tages Werte erhalten werden können, welche in ähnlicher Weise schwanken, wie die oben erwähnten Werte der früheren Autoren, d. h. um mehrere Hundert Prozent. Die blutige Methode der Kapillardruckmessung gibt die gleichen schwankenden Werte wie die unblutige und man kann oft eine genügende Uebereinstimmung der Werte bei Messung nach beiden Methoden an demselben Objekt erreichen. Misst man einige Stunden später, so können die Werte um ein Vielfaches ihres Eigenwertes sich geändert haben und doch die Uebereinstimmung der Messung nach beiden Methoden erhalten geblieben sein.

Eine analytische Betrachtung der Kreislaufsverhältnisse zeigt, warum bei der bisherigen Methodik keine einheitlichen und keine verwertbaren Ergebnisse erzielt werden konnten und es liessen sich leicht an einem Modell die Schwierigkeiten der Druckmessung in den Kapillaren klar machen.

Messen wir den Druck in einer Hauswasserleitung, so werden wir hohe Druckwerte in den Wasserleitungsrohren finden bis zu zwei und mehr Atmosphären, verschieden nach Tageszeit und Höhe der Messstelle über den Erdboden, aber doch genügend reproduzierbar, um Mittelwerte angeben zu können, vergleichbar den Werten, welche für den Blutdruck



in den verschiedenen grossen Schlagadern des Körpers angegeben werden. Wenn freilich das Unglück will, dass während unserer Druckmessung die Wasserhähne benachbarter Rohrleitungen häufig geöffnet und geschlossen werden, so wird der Manometerdruck derart schwanken, dass wir keinen mittleren Wasserdruck angeben können, denn die Angabe eines Druckes setzt die Möglichkeit der Wiederauffindung derselben Werte in dem zu messenden System voraus. Die Druckschwankungen des Pulses in den grossen Arterien hindern uns nicht an der Feststellung des Blutdruckes in den Arterien, weil sie in gleichen Zeiträumen und in gleichem Ausmasse wiederkehren und wir daher einen mittleren Druck aus den schwankenden Druckwerten erreichen können. Es ist unmöglich, bei unregelmässigem Oeffnen und Schliessen von Nachbarhähnen in einem Wasserleitungsrohr einen mittleren Druck anzugeben, wohl aber in jedem Falle einen Höchstdruck und einen Mindestdruck während der Messungszeit bei noch so grossen und unregelmässigen Druckschwankungen. Wir erwähnten, dass die Arteriendruckmessung sich in vielen Punkten mit einer Wasserdruckmessung vergleichen lässt. Die Kapillardruckmessung ähnelt einer Messung des Druckes im herausspritzenden Strahl eines Gartenschlauches, da auch hierbei der Druckabfall einer Wassersäule bei Uebergang in ein System niederen Druckes, nämlich in die freie Atmosphäre, in Betracht kommt. Der herausspritzende Wasserstrahl besitzt nicht einen messbaren Druck, sondern je nach der Nähe der Ausspritzöffnung werden wir ungemein verschiedene Druckwerte angeben können, die bis zur Höhe des Wasserrohrdruckes ansteigen, wenn durch den Druckmesser die Ausspritzöffnung verschlossen wird. Die Messung des Druckes im offenen Strahl kann den ursprünglichen Druck um ein Vielfaches ändern im Gegensatz zur Manometeranlegung an das Wasserrohr selber.

Bei der Kapillardruckmessung nach der üblichen Methodik werden die höchsten Werte bis fast zur Höhe des Druckes in den kleinsten Arterien, wie sie Recklinghausen fand, dann erreicht werden, wenn alle abführenden Wege durch Druck verschlossen werden. Bleiben Seitenwege offen, so werden die Werte für den Kapillardruck schliesslich gleich den Druckwerten in den kleinsten Venen. Die Werte für den Kapillardruck in den oben erwähnten Schriften schwankt ja tatsächlich zwischen dem Druckwert in den kleinsten Venen und nähert sich dem Druckwert in den kleinsten Arterien.

Je näher der Stelle des raschesten Druckabfalles beim Uebergang von Arterie in Kapillare wir messen, desto höhere Kapillardruckwerte werden gefunden. Lombard unterscheidet bereits widerstandsfähige und widerstandslose Kapillarbezirke, das Wesentliche ist das Vorhandensein und die Weite der Kollateralen.

Ein grosser Teil der Schwierigkeiten einer Kapillardruckmessung rührt ferner von der wechselnden Weite des Durchmessers der Kapillaren her, bedingt durch die Kontraktilität der Wandzellen und der umgebenden Korbzellen. Gerötete und erblasste Kapillarbezirke zeigen niedere und hohe Druckwerte, je nach der augenblicklichen Kapillarweite. Bei leisestem Druck auf erweiterte Kapillaren sucht sich das Blut einen



andern Weg. Erst wenn alle anderen Wege versperrt werden, steigt der Druck erheblich. Bei sehr erweiterten Kapillaren sieht man unter dem Mikroskop das Blut oftmals stillstehen oder die Blutsäule sogar ihre Bewegungsrichtung umkehren. Was sollte eine Druckmessung in einem solchen Gefässe wohl als Druckmass angeben? Beobachten wir die Blutbewegung in einer Froschschwimmhaut, so können wir das Einschiessen der Blutkörperchen aus den kleinsten Arterien in die ersten Kapillaren und die Verteilung des Blutes in dem Kapillarnetz gut beobachten.

Beim Menschen ist es dem Verfasser noch niemals gelungen, das Strömen des Blutes aus den kleinsten Arterien in die ersten Kapillaren zu beobachten. Diese Strömung müsste beim Menschen noch viel schneller erfolgen als beim Frosch, entsprechend dem höheren Blutdruck des Menschen. Die langsame Strömung, welche man bei der Kapillaroskopie unter dem Mikroskop als Körnchenströmung beim Menschen erkennen kann, ist in vielen Fällen eine Peristaltik der Haargefässwandung und verdient als solche unser Interesse und eingehendes Studium. Das Laufen des Blutes in kleinen Venennetzen kann man in günstigen Fällen bei Kindern besonders gut beobachten. Die Geschwindigkeit des Blutes in den kleinsten Venen ist verhältnismässig gering, auch kann sich in diesen Gefässen Stillstand und Stromumkehr entwickeln. Das Ausströmen aus den kleinsten Arterien in die Kapillaren konnte Verfasser auch bei Kindern bisher noch nicht beobachten.

Bei Vorhandensein von Gefässnetzen können die Methoden der Messung des Druckes, welcher zum Verschluss eines Gefässes eben ausreicht, nicht zu Druckwerten führen, welche Aufschluss über Kreislaufverhältnisse ermöglichen. Verlängerung, dauernde Verengerung oder Erweiterung von Haargefässen dagegen, sowie andauernde Peristaltik oder Wechsel der Gefässweite könnten bei genauerem Studium sehr wohl bei einer Reihe von Krankheiten zu wichtigen Ergebnissen führen, namentlich wäre auf gleichmässige Veränderungen im Kapillarsystem, die sich nicht auf einzelne Körperstellen beschränkt, zu fahnden. Der Kapillardruck ist nach den oben ausgeführten Ansichten des Verfassers keine schlechthin messbare und angebbare oder verwertbare Grösse, sondern jeder Messwert bedarf einer kritischen Analyse.

Literaturverzeichnis.

1) von Basch, Ueber die Messung des Kapillardruckes am Menschen und deren klinische und physiologische Bedeutung. Wiener klin. Rundschau. 1900. Nr. 28/29. — 2) Derselbe, Experimentelle und klinische Untersuchungen über den Kapillardruck. Internat. Beitr. zur inneren Med. 1902. Bd. 1. — 3) Basler, A., Untersuchungen über den Druck in den kleinsten Blutgefässen der menschlichen Haut. Pflüger's Arch. Bd. 147 und 1914. Ebendas. — 4) von Grützner, Betrachtungen über die Bedeutung der Gefässmuskeln und ihrer Nerven. Arch. f. klin. Med. 1907. Bd. 89. S. 132. — 5) Heubner, W., Ueber Vergiftung der Blutkapillaren. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 56. — 6) Horner, A., Nephritis und Blutdruck. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1908. — 7) Kraus, H., Der Kapillardruck. Vergleichende Untersuchungen an Gesunden und Kranken. Samml. klin. Vortr. 1914. Innere Med.



Nr. 237/239. — 8) von Kries, Ueber den Druck in den Blutkapillaren der menschlichen Haut. Ber. d. sächs. Akad. Bd. 27. Math. physik. Klasse. — 9) Landerer, Rud., Zur Frage des Kapillardruckes. Zeitschr. f. klin. Med. 1913. Bd. 78. S. 91. — 10) Lapinski, M., Studien über die lokale Blutzirkulation im Bereich gelähmter Nerven. Engelmann's Arch. 1899. — 11) Lombard, W. T., The blood pressure in the arterioles capillaris and small veins of the human skin. Amer. journ. of physiol. 1912. — 12) Moritz und von Tabora, Ueber exakte Venendruckbestimmung beim Menschen. Verhandl. d. 26. Kongr. f. innere Med. — 13) Müller, L. R. und Glaser, Ueber die Nervenverzweigungen innerhalb der Gefässwand. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1914. — 14) Natansohn, Ueber das Verhalten des Kapillardruckes nach Massenumschnürungen. Diss. Königsberg. 1886. — 15) von Recklinghausen, H., Unblutige Blutdruckmessung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 55. — 16) Rotermund, Ueber den Kapillardruck bei Arteriosklerose. Diss. Marburg. 1904. — 17) Roy und Brown, Neue Methode, den Blutdruck in den kleinsten Arterien, Venen und in den Kapillaren zu messen. Verhandl. d. physiol. Ges. Berlin. 15. Febr. 1878. — 18) Schiller, W., Ueber den Einfluss der Temperatur auf den Druck in den Kapillaren der Haut. Zentralbl. f. Physiol. 1911. — 19) Spalteholz, Die Verteilung der Blutgefässe in der Haut. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1893. Anat. Abt. — 20) Steinach und Kahn, Echte Kontraktilität und motorische Innervation der Blutkapillaren. Pflüger's Arch. 1903. Bd. 97. — 21) Streiff, Zur methodischen Untersuchung der Blutzirkulation in der Nähe des Hornhautrandes. Klin. Monatbl. f. Augenheilk. 1914. S. 395. — 22) Reimar, Die sichtbare körnige Strömung und der Zerfall der Blutsäulen in den Netzhaut-, Hornhaut- und Bindehautgefässen. Zeitschr. f. Augenheilk. 1903. — 23) Weiss, Eugen, Ein neuer Apparat zur blutigen Kapillardruckmessung. Zentralbl. f. Physiol. 1914. Bd. 38. S. 375. — 24) Derselbe, Beobachtung und mikrophotographische Darstellung der Hautkapillaren am lebenden Menschen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1916. Bd. 119.

XVIII.

Aus dem Prager Handelsspital (Direktor: Prof. Dr. E. Münzer).

Das Blutbild bei Lungentuberkulose und seine Beeinflussung durch Tuberkulinpräparate.

Von

Ch. Schenitzky,
Sekundärarzt.

Seitdem Koch sein Heilmittel gegen Tuberkulose mitgeteilt hat, sind viele Arbeiten erschienen, die sich mit dem Blutbefund bei Tuberkulose befassen. Man wollte im Blutbefunde einen diagnostischen und prognostischen Anhaltspunkt finden. Auch nach Tuberkulinbehandlung der tuberkulös Kranken hat man Blutuntersuchungen angestellt, wobei man Veränderungen des Blutbefundes gesehen hat, die man nach beiden oben genannten Richtungen zu deuten und zu verwerten suchte. Die Resultate der Untersuchungen waren aber nicht nur nicht einstimmig, sondern vielmehr widersprechend, so dass bis heute diese Fragen nicht als erledigt angesehen werden können. Deshalb schien es mir zweckmässig, an unseren Patienten Blutuntersuchungen vorzunehmen, um die Frage nach Möglichkeit zu klären. Zu diesem Zwecke habe ich bei mittelschwer und leicht tuberkulösen Patienten des Handelsspitals während der Tuberkulinbehandlung sorgfältige Blutuntersuchungen vorgenommen. Bevor ich zur Mitteilung der Ergebnisse meiner Untersuchungen übergehe, bemerke ich bezüglich der technischen und methodischen Einzelheiten folgendes:

Die Injektionen wurden stets um 9 Uhr vormittags gemacht. Das Blut wurde immer vor der Injektion um 8 Uhr früh untersucht; nach der Injektion bei manchen Fällen nach 24 Stunden, bei anderen aber nach 3, 9 und 24 Stunden. Was die Blutuntersuchungen betrifft, wurde der Hämoglobingehalt mit dem Apparat von Autenrieth-Königsberger oder mit jenem von Sahli bestimmt. Die roten und die weissen Blutkörperchen habe ich in der Bürker'schen Kammer gezählt. Die Verdünnung des Blutes geschah nach Ellermann, d. h. Blut und Verdünnungsflüssigkeit wurden in eigenen Pipetten abgemessen und in einem besonderen Eigefäss (nach Bürker) Mischung und Verdünnung durchgeführt[1]); in einzelnen Fällen wurde mit den Hirschfeld'schen automatischen Pipetten gearbeitet.

1) Für die roten Blutzellen hat Bürker ein Eigefäss angegeben, für die weissen hat Prof. Münzer ein entsprechend kleineres und auch die zugehörigen Pipetten anfertigen lassen.



Die Abstriche wurden auf Objektträger gemacht und der Doppelfärbung nach May-Giemsa unterzogen. Bei der Differentialzählung der Leukozytenformen habe ich durchschnittlich 300—400 Zellen gezählt.

Und nun sei es mir gestattet, zunächst die einzelnen Krankengeschichten ganz kurz mitzuteilen und die Blutbefunde tabellarisch vorzulegen.

Fälle	Datum	Hämoglobin pCt.	Erythrozyten	Leukozyten	L. pCt.	P. pCt.	Ueb. pCt.	Mo.[1]) pCt.	Eo. pCt.	Ma. pCt.
	1915									
1	10. 12.	86	3 300 000	5 000	35,5	62,0	—	—	2,1	—
2	11. 12.	58	2 300 000	9 000	46,8	49,2	3,0	—	0,4	—
3	11. 12.	78	3 600 000	7 500	40,0	55,3	2,3	—	2.3	—
4	21. 12.	55	2 700 000	7 600	18,8	78,8	1,2	—	1,0	—
5	27. 12.	83	4 500 000	7 800	18,9	70,3	3,3	4,7	2,7	—
	1916									
6	20. 3.	90	3 400 000	7 000	29,0	58,0	6,4	4,7	1,7	—
7	31. 1.	90	3 300 000	9 000	12,8	79,5	2,9	3,5	0,6	0,3
8	28. 2.	84	2 500 000	13 400	21,6	70,7	3,9	3,1	0,4	—
9	28. 3.	87	3 200 000	7 700	17,1	72,9	4,7	4,0	1,1	—
10	10. 4.	95	4 000 000	4 400	21,9	69,3	4,5	2,3	0,5	1,1
11	17. 4.	90	3 500 000	4 100	23,4	68,9	3,1	2,0	1,7	0,6
12	24. 4.	95	3 100 000	4 400	23,6	68,4	1,3	1,9	4,6	—
13	16. 8.	90	3 900 000	5 200	31,8	63,0	1,2	1,8	1,2	0,6
14	16. 8.	65	2 800 000	5 900	32,8	59,0	3,6	2,7	0,9	0,9
15	25. 9.	84	3 500 000	6 600	17,8	76,1	1,9	1,9	1,9	—

L. = Lymphozyten (grosse und kleine zusammengezählt). P. = Polymorphkernige oder polynukleäre neutrophile Leukozyten. Ueb. = Uebergangsformen. Mo. = Mononukleäre Leukozyten. Eo. = Eosinophile Leukozyten. Ma. = Mastzellen (basophile Leukozyten.

Fall 1. Karl H., 19 Jahre, ledig, Beamter.

Spitalsaufnahme am 3. 12. 1915. Anamnese: Seit mehreren Monaten Husten. Vorübergehend Temperatursteigerungen. Wurde ambulatorisch mit Tuberkulin Rosenbach (22 Injektionen, angefangen mit 0,05 bis 0,5) behandelt. Objektiver Befund[2]) bei Beginn der Injektionen mit Tuberkulo-Mucin am 12. 12.: Pat. mittelgross, mittelkräftig, mässig genährt. Leichte Zyanose des Gesichtes. Zunge feucht, etwas belegt. Stimme etwas heiser. Thorax mässig gewölbt; stärkere Einziehung der F. s. d. und der F. i. d. Perkussion der Lungen ergibt rückwärts ziemlich normalen Befund; vorne in F. s. s. Schall ein wenig leiser als rechts daselbst. Auskultation in I links unbestimmt. Atmen wenig laut mit reichlichem kleinblasigem Rasseln nach Abhusten, in I r. auch leises Atmen, aber ohne jedes Rasseln; II l. vesikuläres Inspirium, am Ende desselben aber Knacken. Exspirium normal. III l., II u. III r. normaler Befund. Vorne in F. s. s. Atmung ziemlich normal, nur exspiratorisch vereinzeltes Knacken,

1) In den Fällen 1—4 habe ich die mononukleären Leukozyten mit den Lymphozyten zusammen gezählt.

2) Bei der Perkussion und Auskultation der Lungen benützen wir folgende Abkürzungen: F. s. d. = Fossa supraclavicularis dextra, F. s. s. = Fossa supraclavicularis sinistra, F. i. d. = Fossa infraclavicularis dextra, F. i. s. = Fossa infraclavicularis sinistra. Rückwärts unterscheiden wir am Thorax 3 grosse Felder, denen wir folgende Abkürzungen geben: I = Regio suprascapularis, II = Spatium interscapulare, III = Regio subscapularis; dabei unterscheiden wir im Spatium intrascapulare II obererTeil und II unterer Teil oder abgekürzt II ob. T. und II unt. T. l. = links; r. = rechts. E. = Eiweiss, U. = Urobilinogen, Z. = Zucker.



dasselbe unterhalb des Schlüsselbeins, sonst vorne normal. Herzbefund normal. Bauchorgane o. B. Im Sputum keine Tuberkelbazillen. Harn: E. 0, Z. 0, U. 0.

Diagnose: Catarrhus apicum pulmonum (I. Stadium Turban's). Temperatur normal.

Röntgen: Von vorn: F. s s. bis zur 3. Rippe ganz beschattet und stark verdichtet. R. unterhalb des Schlüsselbeins starke Marmorierung und auffallend dunkle Linie entsprechend der Grenze zwischen Ober- und Mittellappen. Der gleiche Befund von rückwärts.

Tag	Zeit der Blut-zählung	Injektions-dosis Tub.-Muc.	Zahl der Leuko-zyten	L. pCt.	P. pCt.	Ueb. pCt.	Mo. pCt.	Eo. pCt.	Ma. pCt.	Lokale Reaktion	Tempe-ratur-steigerung	Bemerk[illegible]
1915												
10. 12.	8 Uhr früh	0,002	5 000	35,5	62,0	—	—	2,1	—		normal	Die ersten 2 Tage [illegible] jektion reichl [illegible]
11. 12.	„		7 500	—	—	—	—	—	—	+	+ (38)	
12. 12.	„		7 700	—	—	—	—	—	—	+	+	16. 12. Lokale Reakt[illegible] sichtbar. Temperat[illegible]
20. 12.	„	0,002	5 600	33,0	62,0	2,8	—	1,0	—		normal	
21. 12.	„		7 000	14,2	68,7	2,8	9,6	4,5	—	+	+ (37,7)	
27. 12.	„	0,002	4 000	18,2	73,0	1,3	4,3	2,6	—			
28. 12.	„		4 500	21,5	67,0	6,5	3,6	1,2	—	+	+ (37,8)	
1916												
3. 1.	„	0,002	8 700	18,5	68,0	2,2	9,3	3,1	0,8		(über 38)	
4. 1.	„		7 100	23,7	63,4	2,5	9,2	0,7	—	+	0 „	6. 1. Seit einigen [illegible] Temperatursteig[illegible] 38,0. Stärkerer H[illegible] wurf münzenförm[illegible] rend des Spitalaufent[illegible] abgenommen.
10. 1.	„	0,002	5 200	18,6	71,8	3,3	5,6	0,3	0,3		normal	
11. 1.	„		6 700	24,2	68,6	2,7	4,0	0,4	—	+	0	
17. 1.	„	0,002	7 100	32,7	58,6	3,8	3,4	1,0	0,3			
18. 1.	„		7 500	23,8	67,8	2,6	5.2	0,4	—	0	0	
24. 1.	„	0,003	7 000	15,8	73,5	3,9	6,1	0,4	—		hochnorm.	
25. 1.	„		6 900	16,9	71,3	6,0	4,0	0,4	1,2	+	0 „ 37,6	26. 1. Temperatur [illegible] nach stärkerem H[illegible] Male Blut ausge[illegible]
31. 1.	„	0,004	7 500	25,3	61,8	4,3	6,8	1,7	—			
1. 2.	„		5 800	20,1	69,6	4,9	3,9	0,9	0,5	0	0	
7. 2.	„	0,005	7 900	19,4	71,2	3,1	5,8	0,4	—			
8. 2.	„		10 000	16,9	73,4	3,4	5,2	0,8	—	+	+ (38)	
14. 2.	„	0,005	6 600	17,3	71,0	5,0	5,0	1,1	0,4			
15. 2.	„		9 300	17,0	68.4	5,7	7,0	1,3	0,3	+	0	
21. 2.	„	0,005	7 600	16,8	69,6	3,7	8,8	0,8	—			
22. 2.	„		7 400	17,1	71,4	5,7	5,7	0,7	—	+	0	
28. 2.	„	0,007	5 400	22,1	63,2	6,3	6,3	1,8	—			
29. 2.	„		6 700	22,7	65,8	3,4	5,6	1,8	0,3	+	0	
6. 3.	„	0,008	5 600	18,7	70,1	3,8	5,2	1,0	0,3			
7. 3.	„		6 000	15,6	79,2	1,1	1,9	1,9	—	+	+	
13. 3.	„	0,008	4 600	18,9	73,7	4,1	2,7	0,4	—			
14. 3.	„		5 000	17,6	74,0	4,4	1,5	1,5	—	+	+	
20. 3.	„	0,008	5 100	17,0	69,8	5,2	7,8	—	—			
21. 3.	„		5 900	17,0	71,1	4,2	6,4	0,7	0,3	+	0	Klagt über Kopfschm[illegible] keren Hustenreiz.
27. 3.	„	0,012	7 000	21,5	69,4	2,7	5,5	1,0	—			
28. 3.	„		7 800	20,1	73,7	2,2	2,7	0,9	—	+		

Objektiver Befund: Schallverkürzung in I l., in F. s. d. und F. i. d. Auskultation: In I r. und l. scharfes vesikuläres Atmen mit Knarren und kleinblasigem Rasseln in beiden Phasen. II l. neben vesikulärem Atmen am Ende des Inspiriums deutliches Knarren. II r. deutliches Knarren und Knacken. III beiderseits normal. Vorne F. s. s. vesikuläres Atmen mit Knarren; F. s. d. grobes Knarren und Knacken. Unterhalb der Klavikula links ziemlich normal; rechts Knarren bei normalem Atmen.

Fall **2.** St. Sch., 24 Jahre, ledig, Beamter.

Spitalsaufnahme am 29. 9. 1915. Anamnese: Seit einigen Monaten Schmerzen im Rücken; fast jeden Tag gegen Abend Fiebergefühl. Mässiger Husten mit Aus-



wurf. Nachtschweisse. Oefters Magendrücken. Objektiver Befund: Pat. mittelgross, mager. Aussehen blass. Akne im Gesicht und am Rücken. Thorax wenig gewölbt. Perkussion rechts in I und oberem Teil von II leicht verkürzt. Daselbst abgeschwächtes Atmen hörbar. Bei tieferem Atmen ist in II etwas Pfeifen während des Inspiriums zu hören. Vorne ziemlich normale Perkussionsverhältnisse. F. s. d. verschärftes Atmen. Sonst normal. Herzaktion leicht beschleunigt. Herztöne begrenzt. Bauch weich, o. p. B. Temperatur nachmittags über 38°.

Röntgen: Verdunkelung des r. Oberlappens.

Pat. wird bis 28. 11. mit Bettruhe, kräftiger Kost und Tuberkulin Rosenbach (0,05 bis 0,1) behandelt. Darauf subjektiv unverändert, eher schlechter, fieberte fortwährend über 38°. Lungenbefund unverändert. Im Sputum keine Tuberkelbazillen. Am 11. 12. Beginn der Tuberkulo-Mucin-Injektionen.

Diagnose: Affectio pulmonis dextri. (I. Stadium Turban's).

[Ta]g	Zeit der Blutzählung	Injektionsdosis Tub.-Muc.	Zahl der Leukozyten	L. pCt.	P. pCt.	Ueb. pCt.	Mo. pCt.	Eo. pCt.	Ma. pCt.	Lokale Reaktion	Temperatursteigerung	Bemerkungen
[19]15												
12.	8 Uhr früh	0,002	9 000	46,8	49,2	3,0	—	0,4	—			
12.	„		6 200	—	—	—	—	—	—	+ (min.)	0	
12.	„	0,002	3 600	49,4	49,4	0,4	—	—	—			20. 12. Temperatur unverändert, täglich gegen Abend über 38. Schmerzen im Abdomen.
12.	„		4 100	42,5	51,8	2,5	—	1.8	1,2	+	0	
12.	„	0,002	5 000	44,5	49,2	2,5	2,1	1,5	—			
12.	„		7 700	52,9	33,4	2,9	7,3	2,9	0,5	+	0	
[19]16												
1.	„	0,002	7 200	47,8	38,9	1,7	8,9	2,1	0,4			
1.	„		7 800	48,4	33,3	6,2	10,4	1,5	—	+	0	4. 1. Seit einigen Tagen Durchfälle (3—4 wässrige Stühle tägl.). Im Harne Ubg. leicht +.
1.	„	0,002	6 300	45,8	43,7	3,0	6,1	0,4	0,4			
1.	„		5 000	45,6	44,5	6,5	2,7	0,5	—	+	0	12. 1. Diarrhöe, andauernd Bauchschmerzen. In den letzten zwei Wochen 2,5 kg abgenommen. Abendtemperatur über 38.
1.	„	0,002	6 700	37,4	49,6	5,9	6,3	0,4	—			
1.	„		5 300	39,0	53,3	3,1	3,9	0,3	0,3	0	0	
1.	„	0,003	4 000	44,8	43,1	6,0	3,8	1,1	0,5			
1.	„		4 800	47,1	38,5	6,9	6,5	0,4	—	0	0	26. 1. Aussehen schlechter. Wieder 7 kg abgenommen, klagt über Drücken im Bauche u. Blähungen. Temperatur unverändert.
1.	„	0,004	4 300	42,1	37,9	8,4	9,6	1,2	0,6			
2.	„		7 300	46,5	38,5	7,6	6,6	0,4	—	+	0	
2.	„	0,004	8 100	39,7	40,6	8,1	9,5	1,4	0,5			
2.	„		6 800	48,4	37,2	5,2	7,7	0,7	0,7	+	0	
2.	„	0,004	6 100	42,7	49,7	3,4	2,9	0,5	0,5			
2.	„		7 600	35,6	48,7	7,2	6,9	0,7	0,3	+	0	
2.	„	0,005	6 800	40,1	46,7	4,1	6,4	0,6	0,3			
2.	„		5 600	36,5	49,0	7,0	6,4	0,6	0,3	+	0	
2.	„	0,006	6 300	42,7	44,3	6,9	4,8	1,0	—			
2.	„		9 700	35,2	50,3	5,0	8,1	0,6	—	+	0	

Subjektives Befinden unverändert. Abendtemperatur immer über 38°. Lungenbefund: R. I geringe Schallverkürzung bei verschärftem Exspirium. R. II ob. Teil leicht verkürzt mit Rasseln im Exspirium, sonst rückwärts ziemlich normal. Im Sputüm keine Tuberkelbazillen.

Fall 3. Ch. V., 18 Jahre, ledig, Kommis.

Spitalsaufnahme am 16. 10. 1915. Anamnese: Seit 5—6 Tagen Fieber, Hustenreiz. Kein Auswurf. Keine Brustschmerzen. Heftige Kopfschmerzen. Appetit gut. Stuhl in Ordnung. Vor 2 Jahren Pleuritis (linksseitig), vor 5 Jahren Typhus. Familienanamnese o. B. Objektiv wurde ein akuter Katarrh tuberkulöser Natur des Oberlappens der rechten Lunge mit Verdichtung konstatiert. Nachmittagstemperaturen stiegen bis 39° und höher. Erst gegen 10. 11. hat Pat. angefangen sich wohl zu be-

finden, bekam Appetit und hörte auf zu fiebern. Am 10. 12. Beginn einer Tuberkulo-Mucin-Kur. Dabei wurde folgender objektiver Befund konstatiert: Aussehen gut. In der letzten Zeit 4 kg zugenommen, kein Hustenreiz. Appetit gut. Temperatur normal. Lungenbefund: F. s. d. tiefer als F. s. s. Perkussion ergibt Schallverkürzung rückwärts rechts bis zur 5. Rippe, vorne bis zur 3. Rippe. Auskultation ergibt r. I amphorisches Atmen. R. II verschärftes Inspirium mit trockenem Knacken im verlängerten Exspirium. R. III normal; links normal. Vorne F. s. d. bronchiales Atmen. Unterhalb der Klavikula abgeschwächtes Atmen mit reichlichem, trockenem, konsonierendem Rasseln. Herzbefund normal. Bauchorgane o. B. Im Harne E. 0, Z. 0, U. 0. Kein Sputum.

Diagnose: Rechtsseitige Lungentuberkulose (II. Stadium Turban's).

Tag	Zeit der Blutzählung	Injektionsdosis Tub.-Muc.	Zahl der Leukozyten	L. pCt.	P. pCt.	Ueb. pCt.	Mo. pCt.	Eo. pCt.	Ma. pCt.	Lokale Reaktion	Temperatursteigerung	Bemerkungen
1915												
11. 12.	8 Uhr früh	0,002	7 500	40	55,3	2,3	—	2,3	—			
12. 12.	„		8 400	—	—	—	—	—	—	+ (min.)	0	19. 1. Aussehen gut. In den [illegible] Monat 4 kg zugenommen.
20. 12.	„	0,002	8 000	27,9	70,3	1,7	—	—	—			
21. 12.	„		5 200	20	72,6	5,1	—	2,3	—	+	0 37,2	
27. 12.	„	0,002	5 000	18,5	76,5	—	2,4	2,4	—			
28. 12.	„		6 700	24,7	69,4	3,0	3,5	—	—	+	0	
1916												
3. 1.	„	0,002	5 200	23,9	59,5	6,1	7,9	—	0,6			
4. 1.	„		6 400	20,4	74,2	0,9	2,4	0,9	0,9	+ (min.)	0	8. 1. In den letzten [illegible] 1 kg zugenommen. Lungenbefund unverändert.
10. 1.	„	0,002	6 700	25,0	69,3	3,5	2,5	—	0,5			
11. 1.	„		7 600	21,9	71,2	3,5	3,5	0,6	—	+ (min.)	0	
17. 1.	„	0,002	4 600	20,3	73,2	2,5	2,9	0,5	0,5			
18. 1.	„		4 700	21,7	72,0	2,7	2,7	0,4	0,4	+	0	
24. 1.	„	0,003	6 600	16,2	79,3	1,3	3,0	—	—			
25. 1.	„		6 300	15,2	80,7	1,9	1,9	0,4	—	0	0	27. 1. 1/2 kg zugenommen [illegible] gut. Temperatur [illegible] normal.
31. 1.	„	0,004	6 300	22,2	69,7	2,3	5,1	0,5	—			
1. 2.	„		6 500	12,6	82,0	2,0	2,4	—	0,4	+	0	

Lungenbefund unverändert. Subjektives Wohlbefinden. Wird in ambulatorische Behandlung entlassen.

Fall 4. K. F. M., 20 Jahre, ledig, Bankbeamter.

Spitalsaufnahme am 5.10.1915. Anamnese: Seit einiger Zeit öfters Fiebergefühl, Husten mit gelblichem Auswurfe. Nachtschweisse. Pat. hatte wiederholt Lungenentzündungen. Objektiv ist eine Affektion der r. Lungenspitze konstatiert worden. Pat. wird mit Tuberkulin Rosenbach (0,02 bis 0,1) behandelt. Wird am 17. 11. entlassen. Am 19. 11. neuerliche Aufnahme. Pat. klagt über Kurzatmigkeit, starke Kopfschmerzen. Temperatur 40,1°. Am 21. 11. wurde eine Diplokokkenpneumonie links ad basim nachgewiesen. Am 29. 11. Pat. fieberfrei; pneumonische Erscheinungen im Rückgange. Am 13. 12. Pat. vollkommen erholt. Beginn einer Kur mit Tuberkulo-Mucin. Dabei folgender objektiver Befund: Aussehen besser. Fieberfrei. Perkussion rückwärts in I beiderseits normal. II u. T. r. leiser als l. Auskultation in I l. normal, r. bald normal, bald verschleiert. II ob. Teil links normal; r. Inspirium rauh mit Knacken und etwas Rasseln am Ende; Exspirium leicht bronchial. II unt. Teil links normal, r. etwas rauher. Nach Abhusten in II r. ob. Teil deutlich kleinblasiges Rasseln zu hören. III ziemlich normal. Vorne Perkussion in F. s. d. etwas leiser als in F. s. s. Auskultation: F. s. d. rauhes Atmen mit vereinzeltem Knacken. Unter der Klavikula dieselbe Differenz. Links Atmung scharf vesikulär.



Herzaktion regelmässig, leichtes I-Geräusch an der Herzspitze, sonst Töne begrenzt. Bauch o. B. Im Harne E. 0, Z. 0, U. 0.

Diagnose: Erkrankung der rechten Lunge in der Hilusgegend (I. Stadium Turban's).

Tag	Zeit der Blutzählung	Injektionsdosis Tub.-Muc.	Zahl der Leukozyten	L. pCt.	P. pCt.	Ueb. pCt.	Mo. pCt.	Eo. pCt.	Ma. pCt.	Lokale Reaktion	Temperatursteigerung
1915											
10. 12.	8 Uhr früh	0,002	8 300	—	—	—	—	—	—		
13. 12.	„		9 700	—	—	—	—	—	—	+	0
21. 12.	„	0,002	7 600	18,8	78,8	1,2	—	1,0	—		
22. 12.	„		9 000	15,7	82,2	0,5	—	1,5	—	+	0
27. 12.	„	0,002	8 500	20,6	71,2	3,0	0,4	4,2	0,4		
28. 12.	„		9 400	19,6	76,5	—	1,7	1,7	0,4	+	0
1916											
3. 1.	„	0,002	7 500	16,4	76,5	2,3	2,9	1,8	—		
4. 1.	„		8 600	20,7	72,7	2,1	2,8	1,2	0,3	+	0
10. 1.	„	0,002	7 600	23,1	65,8	3,1	3,1	2,3	2,3		
11. 1.	„		8 900	15,4	72,3	5,0	4,6	2,2	0,3	+	0
17. 1.	„	0,002	7 800	23,8	69,2	2,3	4,1	0,5	—		
18. 1.	„		9 700	20,3	73,2	2,7	2,7	0,6	0,3	+	0
24. 1.	„	0,002	11 600	19,4	73,8	2,9	2,6	0,7	—		
25. 1.	„		11 400	15,2	79,5	2,1	2,1	0,5	—	0	0
31. 1.	„	0,004	6 700	17,3	74,8	3,9	3,9	—	—		
1. 2.	„		10 500	18,6	75,5	2,7	2,7	0,4	—	+	0
7. 2.	„	0,005	6 700	19,2	72,1	4,8	2,8	—	—		
8. 2.	„		10 500	12,6	84,5	0,9	1,4	0,5	—	+	0
14. 2.	„	0,005	10 700	21,1	69,7	2,9	4,9	0,8	0,4		
15. 2.	„		9 800	14,9	76,0	3,5	3,5	1,5	0,4	0	0
21. 2.	„	0,006	7 900	14,7	73,1	5,8	4,4	1,4	—		
22. 2.	„		5 700	13,4	80,0	2,0	3,2	0,8	—	+	0
28. 2.	„	0,007	4 400	16,3	76,0	2,6	4,1	0,7	—		
29. 2.	„		4 000	15,5	77,0	1,9	3,3	0,9	0,4	+	0
6. 3.	„	0,008	5 500	24,5	64,1	3,2	4,2	0,5	1.0		
7. 3.	„		6 000	9,4	83,6	3,4	3,1	—	0,3	+	0
13. 3.	„	0,008	3 800	17,4	72,2	5,4	1,2	2,4	1,2		
14. 3.	„		4 500	11,8	77,4	4,8	2,9	2,5	0,6	0	0
27. 3.	„	0,012	4 500	13,9	82,7	1,2	1,6	0,4	0,4		
28. 3.	„		4 900	12,6	83,9	1,0	2,1	0,3	—	+	0

10. 4. 1916. Objektiver Befund nicht wesentlich geändert.

Fall 5. J. K., 20 Jahre, ledig, Kommis.

Spitalsaufnahme am 21. 12. 1915. Anamnese: Seit 5 Wochen Heiserkeit. Husten. Stechen beim Atmen zwischen den Schulterblättern. Nachtschweisse. Seit 2 Wochen Fiebergefühl. Appetit herabgesetzt. Familienanamnese o. B. Objektiver Befund: Pat. mittelgross, grazil gebaut. Temperatur normal. Lungenbefund: Perkussion ergibt rechts in I Schallverkürzung, sonst normalen Schall. Auskultation: R. in I abgeschwächtes Atmen, r. in II Knacken, weiter abwärts vesikuläres Atmen. L. in III verschärftes Exspirium, sonst normales Atmen. Vorne normaler Befund. Herzbefund normal. Abdomen o. p. B. Harn: E. 0, Z. 0, U. 0. Sputum: Tuberkelbazillen positiv.

Röntgen: Hilusdrüsen beiderseits vergrössert, z. T. verkalkt. Rechts keilförmiger Schatten mit der Basis nach aussen.

Diagnose: Erkrankung der rechten Lunge mit umschriebener Verdichtung (I. bis II. Stadium Turban's).

Tag	Zeit der Blutzählung	Injektionsdosis Tub.-Muc.	Zahl der Leukozyten	L. pCt	P. pCt.	Ueb. pCt.	Mo. pCt.	Eo. pCt.	Ma. pCt.	Lokale Reaktion	Temperatursteigerung	Bemerkungen
1915												
27. 12.	8 Uhr früh	0,002	7 800	18,9	70,3	3,3	4,7	2,7	—			
28. 12.	"		10 700	20,2	73,6	1,3	3,5	1,3	—	+	0	
1916												
3. 1.	"	0,002	11 200	21,6	69,4	1,7	5,0	1,4	0,7			
4. 1.	"		11 500	19,8	70,0	1,4	6,8	0,9	0,5	+	0	9. 1. Nach einem [illegible] gange heute Blut[illegible]
17. 1.	"	0,002	8 200	16,9	70,6	5,5	5,8	0,7	0,3			10. 1. Kein Blut [illegible] wurfe.
18. 1.	"		10 000	21,5	66,5	5,3	5,6	0,3	0,3	+	0	
24. 1.	"	0,003	10 400	19,7	68,2	5,4	5,4	1,4	—			
25. 1.	"		15 000	19,4	71,1	4,2	4,5	0,3	—	+	0	27. 1. 1,6 kg [illegible]
31. 1.	"	0,004	12 900	18,4	72,6	3,7	4,2	0,4	0,4			
1. 2.	"		15 200	17,7	74,1	4,0	3,2	0,9	—	+	0	5. 2. Appetit besser
7. 2.	"	0,004	14 500	16,6	77,6	2,0	3.2	0.4	—			
8. 2.	"		13 300	15,5	75,6	4,5	3,9	0,3	—	+	+ (37,3)	
14. 2.	"	0,005	11 700	16,2	73,4	5,4	4,0	0,9	—			
5. 3.	"		12 500	12,3	79,6	5,2	3,2	0,5	—	+	0	
6. 3.	"	0,006	7 700	16,9	76,2	2,9	3,3	0,4	—			
7. 3.	"		9 300	11,6	83,3	1,6	2,5	0,8	—	+	0	
13. 3.	"	0,006	6 400	20,1	75,1	2,3	1,4	0,4	0,4			15. 2. Auf eigene[illegible] bessert entlassen [illegible] bulatorischer Beh[illegible]
14. 3.	"		8 200	17,6	74,4	4,6	2,7	0,4	—	+	0	

Fall 6. F. G., 18 Jahre, ledig, Kontorist.

Spitalsaufnahme am 7. 3. 1916. Anamnese: Fühlt sich seit 2 Jahren krank. Vor einem Jahre 2 mal Blutsturz. Jetzt Schwäche, Husten, reichlicher Auswurf. Nachtschweisse. Seit längerer Zeit 3—4 flüssige Stühle täglich. Familienanamnese o. B. Objektiver Befund: Pat. mittelgross, grazil gebaut. Allgemeine Hautdecken und sichtbare Schleimhäute blass. Lungenbefund: Perkussion ergibt in I und II l. leichte Schallverkürzung, sonst normal. Auskultation I l. abgeschwächtes Atmen mit Knarren in beiden Momenten; II. links abgeschwächtes Atmen mit reichlichem feinblasigem Rasseln, das die Atmung deckt. In III l. der gleiche Befund. Rechts ziemlich reine Atmung. Vorne: F. s. s. in beiden Phasen Knarren, auch unter der Klavikula Knarren und Rasseln, das die Atmung deckt, zu hören, weniger im dritten Interkostalraum. Rechts normal. Herzbefund normal. Abdomen o. p. B. Harn: E. 0, Z. 0, U. 0. Sputum: Tuberkelbazillen positiv.

Röntgen: Linke Lunge zeigt leichte Verdunkelung in den oberen Partien.

17. 3. Pat. fühlt sich wohler. Weniger Husten. Temperatur nur nachmittags hochnormal. Lungenbefund unverändert.

Diagnose: Tuberkulöse Erkrankung der linken Lunge (II. Stadium Turban's).

Tag	Zeit der Blutzählung	Injektionsdosis Tub.-Muc.	Zahl der Leukozyten	L. pCt.	P. pCt.	Ueb. pCt.	Mo. pCt.	Eo. pCt.	Ma. pCt.	Lokale Reaktion	Temperatursteigerung	Bemerkungen
1916												
20. 3.	8 Uhr früh	0,004	7 000	29,0	58,0	6,4	4,7	1,7	—			Gewicht 50,2 kg.
21. 3.	"		8 200	26,6	61,9	5,2	3,4	2,1	0,3	+	+ (38,2)	25. 3. Temperatur [illegible] jektives Wohlbefinden.
27. 3.	"	0,004	6 800	29,3	52,8	9,5	5,9	2,3	—			
28. 3.	"		8 800	23,0	62,5	6,2	5,0	2,7	—	+	0	
3. 4.	"	0,006	6 400	31,1	59,4	3,3	3,8	1,1	1,1			
4. 4.	"		6 200	25,7	64,1	4,5	3,8	1,3	0,3	+	+ (38,2)	
10. 4.	"	0,008	7 700	28,7	61,3	6,5	2,6	0,7	—		+ (39)	10. 4. Kopfschmerzen. [illegible] Lungenbefund unver[illegible] wicht unverändert.
11. 4.	"		8 600	27,0	62,7	5,4	3,9	0,7	—	++		

15. 4. Injektionen werden ausgelassen, da Pat. sie nicht gut verträgt.



29. 6. Subjektives Wohlbefinden. Temperatur andauernd normal. Hustenreiz geringer. Gewicht 55,4 kg. Lungenbefund fast unverändert.

Fall 7. K. K., 21 Jahre, ledig, Kontorist.

Spitalsaufnahme am 10. 1. 1916. Anamnese: Fühlt sich seit 5 Jahren krank. Vor 7 Jahren Lungenspitzenkatarrh. Jetzt Stechen in beiden Seiten. Husten mit Auswurf. Nachtschweisse. Derselbe Zustand vor einem Jahre; nach Spitalsaufenthalt Besserung. Familienanamnese o. B. Objektiver Befund: Gross, grazil gebaut. Haut blass, dem Gefühle nach heiss. Thorax lang, flach. Interkostalräume sichtbar. Perkussion der Lungen: Rückwärts Schallverkürzung in I und II rechts, sonst normal. Vorne F. s. s. tympanitischer Schall (schachtelartiger Ton), F. s. d. leiser. Unter den Claviculae links normal, rechts leicht gedämpft. Auskultation: I r. exspiratorisches Rasseln, II r. vereinzeltes Knacken, III rauhes Atmen, I l. abgeschwächtes Atmen, II l. und III l. rauhes Atmen. Unter den Claviculae rechts Knacken, links leicht bronchiales Atmen mit Knacken. Respiratorische Verschieblichkeit der Lungen vorhanden. Herzaktion beschleunigt. Herztöne begrenzt. Abdomen weich, o. B.

Röntgen: Linker Oberlappen verdunkelt mit 2 lichten runden Feldern in der Mitte; auch rechts oben Schatten, zwischen welchem und dem Gefässschatten ein lichter Fleck liegt. Im Harne E. 0, Z. 0, U. 0. Im Sputum: Tuberkelbazillen positiv. 30. 1. Temperatur andauernd febril (38° und etwas darüber). Subjektives Befinden fast unverändert. Lungenbefund desgleichen.

Diagnose: Tuberkulöse Erkrankung beider Lungen (mit Zerfall). (II. Stadium Turban's.)

g	Zeit der Blutzählung	Injektionsdosis Tub.-Muc.	Zahl der Leukozyten	L. pCt.	P. pCt.	Ueb. pCt.	Mo. pCt.	Eo. pCt.	Ma. pCt.	Lokale Reaktion	Temperatursteigerung	Bemerkungen
16												
1.	8 Uhr früh	0,002	9 000	12,8	79,5	2,9	3,5	0,6	0,3			
2.	„		22 000	15,6	76,7	3,0	3,4	0,4	0,4	0	0 (38)	
2.	„		18 200	11,6	81,1	3,9	2,9	0,5	—			
2.	„	0,002	18 800	15,1	79,7	3,6	3,9	0,6	—	+	+ (38,7)	
2.	„		21 800	18,1	75,5	2,4	3,5	0,3	—			
2.	„	0,003	19 300	12,8	79,3	4,5	2,8	0,3	—			
2.	„		20 000	13,7	79,8	3,7	1,6	1,0	—	+	0	
2.	„	0,004	12 400	12,4	80,6	2,0	3,7	0,5	0,3			
.2.	„		15 900	11,6	79,7	3,4	4.2	0,8	—	+	0	
2.	„	0,005	12 700	12,2	76,3	4,9	4,5	1,1	0,7			
.2.	„		9 500	10,0	82,5	1,6	4,8	0,8	—	+	0	3. 3. Pat. klagt über stärkeren Husten, Schlaflosigkeit. Objektiver Befund unverändert. Temperatur andauernd gleich febril.
.3.	„	0,007	12 200	12,2	81,6	4,0	1,2	0,8	—			
.3.	„		12 500	15,0	76,9	3,8	3,5	0,6	—	+	0	
.3.	„	0,007	10 700	13,9	77,2	4,2	2,7	1,9	—			
.3.	„		14 000	10,9	82,3	2,3	2,3	1,1	0,8	++	0	
.3.	„	0,007	11 800	6,6	80,6	4,8	4,8	—	—			
.3.	„		11 800	7,3	86,2	3,8	2,5	—	—	+	0	
.3.	„	0,008	11 000	15,5	78,3	1,6	4,1	—	—			
.3.	„		10 700	13,5	80,0	2,5	3,5	0,5	—	+	0	

Pat. wird auf eigenen Wunsch ungebessert entlassen.

Am 30. 4. neuerliche Aufnahme. Zyanose, Lungenbefund fortgeschritten. Diarrhöe, Oedeme der Füsse. Im Harne E. ++. Am 10. 6. Exitus.

Sektionsprotokoll (Prof. Dr. Ghon): Chronische Tuberkulose mit frischen und älteren Kavernen neben schiefriger Induration und starker Schrumpfung der Oberlappen beider Lungen. Granulare Tuberkulose im Mittellappen. Konglomerattuberkel in beginnendem Zerfall. Bronchitis und Peribronchitis. Schiefrige Induration



und miliare Tuberkulose in den oberen Teilen beider Unterlappen. Ulzeröse Tuberkulose in den oberen Teilen beider Unterlappen. Ulzeröse Tuberkulose des Larynx. Käsige und miliare Tuberkulose der oberen und unteren Halslymphknoten, der paratrachealen und retromediastinalen, der peripankreatischen und der mesenterialen Lymphknoten. Ulzeröse Tuberkulose des Darmtraktus vom Pförtner bis zum After mit starker Pigmentierung der Dickdarmschleimhaut mit Bildung ringförmiger Geschwüre im Dickdarm und polypöser Wucherung der Schleimhaut und mit Amyloidose derselben. Amyloidose der Milz (Speckmilz). Sagomilz. Amyloidose der Leber nebst miliarer Tuberkulose. Hochgradige Amyloidnephritis. Atrophie des Herzens nebst Ekchymosen des Epikards und seröser Atrophie des subepikardialen Fettgewebes. Akutes Oedem des Gehirns. Partielle adhäsive Pleuritis beider Seiten. Residuen von Endokarditis.

Diagnose: Tuberculosis chronica pulmonum et intestinorum.

Fall 8. I. B., 14 Jahre.

Spitalsaufnahme am 9. 2. 1916. Anamnese: Vor 2 Monaten Stechen auf der linken Seite, das nach einigen Tagen nachlässt. Vor 3 Wochen wieder Schmerzen auf derselben Seite. Seitdem Husten mit schleimigem Auswurf. Seit 1 Woche Fieber. Keine Nachtschweisse. Appetit gering. Hereditär belastet. Objektiver Befund: Pat. entsprechend gross, grazil gebaut. Temperatur 39,2°. Lungenbefund: Perkussion ergibt deutliche Schallverkürzung links in I und II, sonst normal. Auskultation: I l. vereinzeltes Knacken bei ziemlich gutem Atmen; I r. verschärftes Atmen; II l. rauh vesikulär mit vereinzeltem Rasseln; II r. und weiter abwärts normal. Vorne F. s. s. und F. i. s. ein wenig eingesunken gegenüber rechts. In F. s. s. abgeschwächtes Atmen mit Rasseln; F. s. d. normal. Unter den Schlüsselbeinen: l. Inspirium verschleiert, Exspirium verschärft; grobes konsonierendes Rasseln in beiden Phasen; r.: rauhes Atmen. Herzbefund o. B. Puls 108. Bauchorgane o. B. Im Harne: E. +, Z. 0, U. +, Diazo 0. Im Sputum: Tuberkelbazillen positiv.

Diagnose: Erkrankung der linken Lunge (I. Stadium Turban's).

21. 2. Temperatur noch immer über 39°. Husten gering. Sehr wenig Auswurf. Lungenbefund unverändert. 26. 2. Heute Nachmittag Temperatur 40°.

Tag	Zeit der Blutzählung	Injektionsdosis Tub.-Muc.	Zahl der Leukozyten	L. pCt.	P. pCt.	Ueb. pCt.	Mo. pCt.	Eo. pCt.	Ma. pCt.	Lokale Reaktion	Temperatursteigerung	Bemerkungen
1916												
28. 2.	8 Uhr früh	0,001	13 400	21,6	70,7	3,9	3,1	0,4	—			
29. 2.	„		12 500	14,8	74,2	3,1	4,6	0,6	0,3	0	0	2. 3. Gewicht 41,7 kg 5. 3. Temp. andauernd [illegible] kultation d. Lungen [illegible] unterh. d. Klavikula [illegible] Atmen m. klingendem [illegible] rendem Rasseln im [illegible]
6. 3.	„	0,004	10 400	15,7	76,0	3,1	3,7	0,9	—			
7. 3.	„		11 200	17,5	78,1	0,9	2,8	0,3	—	++	+ (39,5)	7. 3. Gewicht 41,8 kg.
13. 3.	„	0,004	7 700	19,1	74,3	1,8	0,7	2,6	0,3			
14. 3.	„		10 100	17,5	75,0	3,7	2,5	1,2	—	+	0	14. 3. Gewicht 42,4 kg
20. 3.	„	0,004	12 000	16,5	73,4	4,6	3,6	1,8	—			20. 3. Unter der Klavikula [illegible] bronchiales Atmen.
21. 3.	„		10 200	21,0	72,4	2,1	3,9	0,3	—	+	0	21. 3. Gewicht 42,5 kg.
27. 3.	„	0,006	9 300	16,5	78,7	2.7	1,1	0,8	—			
28. 3.	„		15 600	11,7	80,8	3,7	2,3	1,3	—	++	0	28. 3. Gewicht 43,1 kg.
3. 4.	„	0,006	9 200	21,2	73,2	2,2	2,5	0,7	—			
4. 4.	„		9 000	20,9	74,9	1,8	1,4	0,3	0,3	+	0	4. 4. Gewicht 43 kg.
10. 4.	„	0,008	11 200	13,9	79,6	2,7	1,5	1,9	—			
11. 4.	„		11 100	15,6	78,1	3,1	0,3	2,3	—	+	0	11. 4. Gewicht 42,3 kg. In [illegible] letzten Tagen heftigerer [illegible]

Wird entlassen.

Fall **9.** B. H., 20 Jahre, ledig.

Spitalsaufnahme am 16. 3. 1916. Anamnese: Seit 3 Monaten Husten mit grünlich schleimigem Auswurf. Vorübergehend am Abend Fiebergefühl. Hat stark abgenommen. Fühlt sich schwach und matt. Klagt über Stechen auf der rechten Brustseite. Familienanamnese o. B. Objektiver Befund: Pat. mittelgross, grazil gebaut. Hautdecken und sichtbare Schleimhäute blass. Zunge rein, feucht. Hals, Rachen o. B. Perkussion der Lungen ergibt Schallverkürzung rechts hinten in I und II o. T., Dämpfung in F. s. d., ersten und zweiten Interkostalraum sonst normal. Auskultation: R. I und II o. T. Atmung abgeschwächt, von konsonierendem, klingendem Rasseln und Knarren gedeckt; R. II u. T. weniger Knarren. Links in I feines Rasseln in beiden Phasen, in II weniger. III beiderseits ziemlich normal. F. s. d. verschärftes Exspirium. Unter der rechten Klavikula Atmung angedeutet bronchial, mit Rasseln vermengt. Links vorne ziemlich normal. Herzbefund normal. Abdomen o. p. B.

Röntgen: Rechte Lunge wesentlich dunkler als die linke, zeigt besonders starke Marmorierung mit nussgrossen, helleren Flecken, speziell zwei übereinander im Oberlappen. Links etwas stärkere Marmorierung. Im Harne: E. 0, Z. 0, U. 0. Im Sputum: Tuberkelbazillen positiv. Temperatur 37,8°.

Diagnose: Chronische Lungentuberkulose (II. bis III. Stadium Turban's).

...g	Zeit der Blutzählung	Injektionsdosis Tub.-Muc.	Zahl der Leukozyten	L. pCt.	P. pCt.	Ueb. pCt.	Mo. pCt.	Eo. pCt.	Ma. pCt.	Lokale Reaktion	Temperatursteigerung	Bemerkungen
16												
3.	8 Uhr früh	0,004	7 700	17,1	72,9	4,7	4,0	1,1	—			28. 3. Hustenreiz geringer. Temperatur normal.
.3.	„		6 500	13,7	78,4	6,3	1,4	0,9	—	0	0	
.4.	„	0,006	5 900	16,8	78,4	1,5	2,3	0,7	—			
.4.	„		6 600	16,3	78,4	2,6	2,6	—	—	+	0	
.4.	„	0,006	9 600	11,6	83,3	2,5	1,6	0,8	0,4			Seit 3 Tagen Abendtemp. bis 38,5.
.4.	„		10 600	9,5	83,3	3,7	1,6	1,2	0,4	+	+ (39,3)	14. 4. Temperatur hochnormal.
.4.	„	0,008	9 600	16,3	74,3	5,2	2,6	1,1	0,3			16. 4. Seit 4 Tagen am Nachmittag hochfebril. Aussehen blass. Appetit gesunken.
.4.	„		11 300	7,8	86,9	1,3	2,6	1,3	—	+	0	

23. 4. Pat. fiebert bis 39,5°. Puls 120. Stärkerer Hustenreiz. Lungenbefund unverändert. Im Harne: E. 0, U. +, Z. 0. Diazo positiv. Tuberkulininjektionen werden ausgelassen.

Fall **10.** E, H., 26 Jahre, Witwer.

Spitalsaufnahme am 27. 3. 1916. Anamnese: Pat. warf vor einigen Tagen nach stärkerem Hustenreiz eine ziemliche Menge Blut aus. In der letzten Zeit viel Husten, sonst keine Beschwerden. Appetit gut. Familienanamnese o. B. Objektiver Befund: Pat. ziemlich gross, kräftig. Perkussion der Lunge normal. Auskultation ergibt: I r. etwas schärferes Atmen als I l.; II l. o. T. verschärftes Atmen mit Andeutungen von etwas Knarren am Ende des Inspiriums. R. normal. II u. T. und III normal. Vorne F. s. s. Atmung deutlich abgeschwächt. F. s. d. normal. Unterhalb des Schlüsselbeins links ebenfalls etwas abgeschwächtes Atmen, jedoch vesikulär, kein Rasseln. Herzbefund normal. Abdomen o. B.

Röntgen: Beide Lungen etwas stärker marmoriert, besonders die linke, dieselbe zeigt stellenweise stärkere Verdunklung. Im Harne: E. 0, Z. 0, U. 0.

Diagnose: Tuberculosis pulmonis sinistri (I. Stadium Turban's).

6. 3. Kein Husten mehr. Appetit gut. Temperatur andauernd normal. Lungenbefund unverändert.

Tag	Zeit der Blutzählung	Injektionsdosis Tub.-Muc.	Zahl der Leukozyten	L. pCt.	P. pCt.	Ueb. pCt	Mo. pCt.	Eo. pCt.	Ma. pCt.	Lokale Reaktion	Temperatursteigerung	Bemerkungen
1916												
10. 4.	8 Uhr a. m.	0,004	4 400	21,9	69,3	4,5	2,3	0,5	1,1			
10. 4.	12 Uhr		4 500	21,5	71,4	2,8	2,1	0,6	0,6		0	
10. 4.	6 Uhr p. m.		5 000	30,3	61,6	3,5	2,6	1,3	0,4		0	
11. 4.	9 „ a. m.		4 600	13,3	74,0	4,8	3,3	3,3	1,1	+	0	
17. 4.	8 „ a. m.	0,006	3 900	17,1	72,9	5,1	2,1	2,1	0,3			
17. 4.	12 Uhr		5 400	18,0	73,5	4,0	1,1	2,9	—		0	
17. 4.	6 Uhr p. m.		5 400	17,7	75,0	3,2	0,6	2,6	0,6		0	
18. 4.	9 „ a. m.		4 500	15,5	76,3	3,4	1,1	3,0	0,3	+	0	22. 4. Andauernd fieberfr[illegible] befinden. Appetit gut.
24. 4.	8 „ a. m.	0,006	4 700	23,3	67,5	3,3	2,7	2,7	0,3			
24. 4.	6 „ p. m.		4 000	21,4	68,6	3,0	3,0	3,4	0,4		0	
25. 4.	9 „ a. m.		5 500	14,5	79,0	2,7	1,5	1,5	0,4	+	0	
1. 5.	8 „ a. m.	0,006	5 400	22,8	67,8	4,2	2,1	2,5	0,4			
1. 5.	6 „ p. m.		6 800	9,8	85,8	0,8	0,8	2,5	—		0	
2. 5.	9 „ a. m.		6 000	25,5	66,6	2,2	2,2	3,3	—	0	0	

Lungenbefund unverändert. Subjektives Wohlbefinden. Wird entlassen.

Fall **11.** V. K., 19 Jahre, ledig, Lehrmädchen.

Spitalsaufnahme am 6. 4. 1916. Anamnese: Seit 14 Tagen trockener Husten und Stechen auf der Brust, speziell auf der rechten Seite. Seit einigen Tagen Appetitlosigkeit. Familienanamnese o. B. Objektiver Befund: Pat. über mittelgross, grazil gebaut. Aussehen etwas blass. Perkussion der Lungen normal. Auskultation ergibt: R. I und II ob. T. grobes Knarren neben abgeschwächtem Atmen. In I l. feinstes Knacken. Auch vorne in F. s. d. leichte katarrhalische Erscheinungen, sonst nach abwärts normal. Herzbefund normal. Abdomen o. B. Temperatur 37,7°. Kein Sputum. Im Harne: E. 0, Z. 0, U. 0.

Röntgen: Verdunkelung der ganzen rechten Lunge besonders der mittleren Partie im Bereiche der III. und IV. Rippe.

Diagnose: Affectio pulmonis dextri (I. bis II. Stadium Turban's).

13. 4. Pirquet stark positiv.

16. 4. Temperatur andauernd normal. Husten ganz wenig. Kein Auswurf.

Tag	Zeit der Blutzählung	Injektionsdosis Alt-Tub.	Zahl der Leukozyten	L. pCt.	P. pCt.	Ueb. pCt.	Mo. pCt.	Eo. pCt.	Ma. pCt.	Lokale Reaktion	Temperatursteigerung	Bemerkungen
1916												
17. 4.	8 Uhr a. m.	0,000001	4 100	23,4	68,9	3,1	2,0	1,7	0,6			
17. 4.	12 Uhr		5 200	24,2	72,4	1,0	0,7	1,4	—			
17. 4.	6 Uhr p. m.		5 200	26,3	67,3	3,3	0,3	2,6	—	+		
18. 4.	9 „ a. m.		7 500	20,0	70,1	4,5	1,7	2,9	0,3	++	+ (38,1)	22. 4. Temperatur seit de[illegible] tion noch immer erh[illegible] am Abend).
24. 4.	8 „ a. m.	0,000001	5 600	18,3	75,9	0,6	1,9	3,1	—			
24. 4.	6 „ p. m.		6 100	30,4	63,3	1,8	2,5	1,5	0,3			
25. 4.	9 „ a. m.		5 500	16,4	78,1	1,5	2,7	0,3	—	+	+ (37,7)	28. 4. *Fieberfrei. Wohlbe*[illegible] In der *letzten Woche 1 k*[illegible] *genommen.*
1. 5	8 „ a. m.	0,000001	4 700	32,3	59,8	4,4	1,8	1,4	—			
1. 5.	6 „ p. m.		4 400	35,8	57,3	3,2	2,1	1,4	—			
2. 5.	9 „ a. m.		4 400	20,3	73,3	4,0	1,3	1,8	—	+	+ (37,6)	5. 5. Aussehen bedeutend [illegible] Auskultation ergibt in I [illegible] ob. T. rechts reichliches [illegible] bei abgeschwächtem [illegible]
8. 5.	8 „ a. m.	0,000002	3 900	40,0	54,5	2,7	1,8	0,9	—			
8. 5.	6 „ p. m		5 400	35,1	59,2	2,5	1,8	1,1	—			
9. 5.	9 „ a. m.		5 200	27,4	66,9	2,5	1,6	1,2	—	+	0	

17. 5. Lungenbefund physikalisch und röntgenologisch fast unverändert. Temperatur andauernd normal. Subjektives Wohlbefinden.



Fall **12.** A. Z., 42 Jahre, Soldat.

Spitalsaufnahme am 20. 4. 1916. Anamnese: Längere Zeit Atemnot, besonders beim Gehen; früher Nachtschweisse. In der letzten Zeit stark abgemagert. Starker Husten, Stechen auf der Brust, besonders links. Objektiver Befund: Pat. ziemlich gross, mittelkräftig. Temperatur dem Gefühle nach normal. Lungenbefund: In I l. verkürzter Schall; daselbst rauhes Atmen mit wenigem Rasseln, sonst rückwärts normal. In F. s. s. reichliches Rasseln, sonst vorne normal. Herzbefund normal. Abdomen o. B.

Röntgen: Deutliche Verdunkelung der linken Lungenspitze mit einem dichten Schatten, entsprechend dem I. Interkostalraum. Im Harne E. 0, Z. 0, U. 0. Im Sputum: Tuberkelbazillen positiv.

Diagnose: Tuberculosis apicis pulmonis sinistri (I. Stadium Turban's).

Tag	Zeit der Blutzählung	Injektionsdosis Alt-Tub.	Zahl der Leukozyten	L. pCt.	P. pCt.	Ueb. pCt.	Mo. pCt.	Eo. pCt.	Ma. pCt.	Lokale Reaktion	Temperatursteigerung
1916											
24. 4.	8 Uhr a. m.	0,000001	4 400	23,6	68,4	1,3	1,9	4,6	—		
24. 4.	6 „ p. m.		4 500	27,3	66,0	2,4	3,3	1,0	—		
25. 4.	9 „ a. m.		5 100	23,1	70,8	1,5	2,0	2,5	—	+	0
1. 5.	8 „ a. m.	0,000001	4 900	28,3	62,9	3,1	1,1	3,9	0,3		
1. 5.	6 „ p. m.		5 700	27,8	60,2	3,1	1,1	4,7	0,3		
2. 5.	9 „ a. m.		4 700	25,2	70,7	0,8	1,3	1,6	—	+	0
8. 5.	8 „ a. m.	0,000001	6 900	23,9	71,3	1,1	1,1	2,3	—		
8. 5.	6 „ p. m.		6 600	24,3	69,5	1,7	1,3	3,0	—		
9. 5.	9 „ a. m.		4 300	24,0	65,4	2,0	2,0	6,5	—	0	0
15. 5.	8 „ a. m.	0,000002	4 300	22,5	71,2	1,3	2,4	2,4	—		
15. 5.	6 „ p. m.		5 000	22,1	72,4	1,3	1,3	2,7	—		
16. 5.	9 „ a. m.		6 300	23,2	69,6	3,2	1,7	2,1	—	+	0

20. 5. Subjektives Befinden besser. Husten geringer. Objektiver Befund fast unverändert.

Fall **13.** J. T., $17^1/_2$ Jahre, ledig, Kommis.

Spitalsaufnahme am 4. 8. 1916. Anamnese: Seit 2 Monaten stärkerer Husten, Stechen auf der Brust. Etwas Auswurf. Nachtschweisse, kein Hitzegefühl.

Zeit der Blutzählung	Injektionsdosis Alt-Tub.	Zahl der Leukozyten	L. pCt.	P. pCt.	Ueb. pCt.	Mo. pCt.	Eo. pCt.	Ma. pCt.	Lokale Reaktion	Temperatur steigerung	Bemerkungen
8 Uhr a. m.	0,000001	5 200	31,8	63,0	1,2	1,8	1,2	0,6			
6 „ p. m.		7 000	28,0	66,0	1,9	0,9	2,6	0,3	+	+ (37,5)	
9 „ a. m.		5 700	29,4	64,7	0,3	1,4	3,6	0,3			22. 8. Temperatur normal. Lungenbefund unverändert, kein Husten.
8 „ a. m.	0,000001	5 100	27,6	67,7	2,3	1,1	1,1	—			
6 „ p. m.		8 500	24,6	69,4	2,7	0,6	2,4	—	+	+ (37)	
9 „ a. m.		3 900	22,8	71,2	3,2	0,9	1,7	—			
8 „ a. m.	0,000003	5 800	34,0	60,0	1,7	0,5	3,0	0,5			
6 „ p. m.		6 300	33,7	60,0	1,2	0,5	4,0	—			
9 „ a. m.		5 900	20,2	68,5	3,7	1,7	3,1	0,5	+	0	
8 „ a. m.	0,000003	7 700	31,6	62,6	1,0	0,6	3,8	—			
6 „ p. m.		4 700	31,8	60,6	3,0	1,2	3,0	—			
9 „ a. m.		4 500	33,2	59,0	3,6	0,7	2,6	—	+	0	6. 9. Temperatur andauernd normal. Lungenbefund unverändert.
9. 8 „ a. m.		4 000	34,4	53,0	4,6	0,9	6.5	0,4			
9. 6 „ p. m.		3 500	29,9	62,9	3,1	0,4	3,1	0,4			
9. 9 „ a. m.	0,000003	3 800	33,4	55,8	3,3	0,7	3,6	—			
9. 6 „ p. m.		4 400	33,9	59.5	3,2	0,6	2,2	0,3			
9. 9 „ a. m.		2 900	44,4	48,0	2,4	1,2	3.6	0,4	0	0	15. 9. In den letzten 8 Tagen 0,3 kg abgenommen.
9. 9 „ a. m.	0.000005	3 400	37,8	55,2	4,6	0,8	0,8	0,3			
9. 6 „ p. m.		4 700	34,5	58,9	2,6	0.5	2,9	0,3			
9. 9 „ a. m.		4 300	21,3	73,5	2,5	1,1	1,1	0,3	+	0	



Appetit gesunken. Angeblich seit der Erkrankung 7 kg abgenommen. Familienanamnese o. B. Objektiver Befund: Pat. mittelgross, ziemlich kräftig. Perkussion der Lungen ergibt rechts in I und II ob. T. leicht verkürzten Schall. Auskultation: In F. s. d. rauhes Atmen mit etwas Pfeifen, sonst vorne normal. Rückwärts in I und II ob. T. rechts rauhes Atmen mit etwas Pfeifen, sonst normal. Herzbefund normal. Abdomen o. B. Temperatur normal. Im Harne E. 0, Z. 0, U. 0. Im Sputum: Tuberkelbazillen negativ.

Diagnose: Affectio pulmonis dextri (I. Stadium Turban's).

22. 9. Objektiver Befund unverändert. Subjektiv Besserung.

Fall **14**. B. Z., 17 Jahre, ledig.

Spitalsaufnahme am 12. 7. 1916. Anamnese: Seit 2 Monaten Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Nachtschweisse. Seit 2 Wochen trockener Husten. Vor 3 Jahren Lungenentzündung. Eine Schwester leidet an Skrophulose. Objektiver Befund: Pat. mittelgross. Hautdecken und sichtbare Schleimhäute anämisch. Rachen o. B. Temperatur hochnormal. Lungenbefund: Perkussion normal. Auskultation: L. I exspiratorisches Rasseln und vereinzeltes Knacken, L. II verschärftes Atmen. R. II verschärftes Exspirium, sonst Atmung überall vesikulär. Herzbefund normal. Abdomen weich, o. B. Pirquet stark positiv.

Röntgen: Beide Lungenspitzen etwas dunkler, beim Husten keine Aufhellung. Hilusdrüsen rechts vergrössert. Im Sputum: Keine Tuberkelbazillen. Im Harne E. 0, U. 0, Z. 0.

Therapie: Bettruhe, kräftige Kost. Tuberkulinbehandlung.

14. 8. Bekam bereits 4 Injektionen à 0,000001 Alt-Tuberkulin. Immer lokale Reaktion und leichte Temperatursteigerung. Subjektives Wohlbefinden. Gewichtszunahme 2,7 kg. Lungenbefund: L. I und II ob. T. rauhes Inspirium mit Knacken am Ende desselben. Temperatur andauernd normal. Puls ruhig und kräftig.

Tag	Zeit der Blutzählung	Injektionsdosis Alt-Tub.	Zahl der Leukozyten	L. pCt.	P. pCt.	Ueb. pCt.	Mo. pCt.	Eo. pCt.	Ma. pCt.	Lokale Reaktion	Temperatursteigerung
1916											
16. 8.	9 Uhr a. m.	0,000001	5 900	32,8	58,0	3,6	2,7	0,9	0,9		
16. 8.	6 „ p. m.		8 500	35,7	57,1	1,4	0,9	3,8	0,4		
17. 8.	9 „ a. m.		6 100	38,0	58,2	0,8	1,6	4,9	0,4	+	0

Wird gebessert entlassen.

Noch möchte ich ganz kurz einen Fall von Psoriasis erwähnen, der in unserem Spitale mit Tuberkulo-Mucin Weleminsky behandelt worden ist und bei dem ich das Blutbild während der Behandlung verfolgte. Das schien uns von Bedeutung, da der Darsteller des Tuberkulo-Mucins wie auch andere Autoren in der letzten Zeit behaupten, nach Behandlung der Psoriasis mit Tuberkulo-Mucin dauernde Heilerfolge gesehen zu haben; der Erfolg der Behandlung soll sich schon nach der ersten bzw. zweiten Injektion erkennen lassen. Die Behandlung haben wir genau nach den Angaben des Herrn Weleminsky unter seiner Mitwirkung durchgeführt. Die Ergebnisse sind aus folgender Krankengeschichte zu entnehmen:

K. S., 34 Jahre, verheiratet, Beamter.

Spitalsaufnahme am 28. 12. 1916. Anamnese: Seit Kindheit schuppender Ausschlag am ganzen Körper. Derselbe entstand zunächst am behaarten Kopfe, dar-



nach am Ellbogen und an Unterschenkeln, verbreitete sich allmählich auf den ganzen Körper. Pat. wurde vielfach mit verschiedenen Teerpräparaten behandelt; es wurde aber immer nur ein vorübergehender Erfolg erzielt. Schon als Säugling war Pat. von verschiedenen Ausschlägen befallen. Luetische Infektion negiert. Status praesens: Pat. übermittelgross, grazil gebaut. Ausgebreitete Psoriasis. Zahlreiche isolierte stecknadelkopfgrosse bis hellergrosse Herde über den ganzen Körper verstreut. Die Herde sind von festhaftenden weissen Schuppenanlagerungen bedeckt, die stellenweise serös imbibiert sind. Ueber dem Nacken, über beiden Ellenbogen, besonders links, landkartenförmige durch Konfluenz kleinerer entstandene grössere Herde. An beiden Handrücken ein zusammenhängender, livid roter Herd, der das ganze Dorsum manus bedeckend, über dem Handgelenk, Metakarpophalangealgelenk und den kleinen Finger ziemlich scharf abschneidend, sich über die Gegend des Radiokarpalgelenkes auch auf die Beuge des Handgelenkes fortsetzt. Dieser Herd löst sich dann gegen die Streckseite der Finger in kleine und kleinste Knötchen auf. An den Unterschenkeln, besonders links ausgebreitete, landkartenförmige, schuppenfreie Herde von düster livider Farbe. Am behaarten Kopf und im Gesicht blasse, wenig infiltrierte, flachere Herde in seborrhoisch stark eingefetteter Haut. Zunge rein, feucht. Hals, Rachenorgane o. B. Lungen-, Herzbefund normal. Abdomen weich. Milz, Leber nicht vergrössert zu tasten. Im Harn: E. 0, Z. 0, U. 0. Blutbefund: Hämoglobin 90 pCt., Erythrozyten 3400000, Leukozyten 3700, Lymphozyten 35,8 pCt., Uebergangsformen 1,1 pCt., Mononukleäre 0,3 pCt., Polynukleäre 59,1 pCt., Eosinophile 3,5 pCt.

Tag	Zeit der Blutzählung	Injektionsdosis Tub.-Muc.	Zahl der Leukozyten	L. pCt.	P. pCt.	Ueb. pCt.	Mo pCt.	Eo. pCt.	Ma. pCt.	Temperatursteigerung	Lokale Reaktion	Herdreaktion
1916												
29. 12.	9 Uhr a. m.		3 700	35,8	59,1	1,1	0,3	3,5	—			
30. 12.	12 Uhr	0,005	—	—	—	—	—	—	—			
30. 12.	6 Uhr p. m.		5 100	34,7	59,8	1,5	0,6	2,6	0,3	0	0	0
31. 12.	9 „ a. m.		4 000	28,4	66,0	1,6	0,4	2,8	0,4	0	+	0
1917												
2. 1.	9 „ a. m.		4 100	41,4	51,7	2,1	0,7	3,5	0,3			0
2. 1.	12 Uhr	0,008	—	—	—	—	—	—	—			
2. 1.	6 Uhr p. m.		5 200	39,1	54,2	2,7	1,0	2,7	—	0	0	0
3. 1.	12 Uhr		3 100	35,0	60,3	1,5	0,3	2,6	0,3	0	++	0
6. 1.	12 „	0,01	—	—	—	—	—	—	—			
7. 1.	—		—	—	—	—	—	—	—	+	+++	0
8. 1.	—		—	—	—	—	—	—	—	0	++	0

11. 1. 1917. Der psoriatische Ausschlag am Körper unverändert. Die Tuberkulo-Mucin-Kur wird ausgesetzt.

Ich will aus dem einen von uns beobachtetem Falle nicht zu weite Schlüsse über den Erfolg der Tuberkulo-Mucin-Therapie bei Psoriasis ziehen; ich wollte nur aufmerksam machen, dass in unserem Falle in Uebereinstimmung mit dem Fehlen jeder Beeinflussung des Leidens auch das Blutbild sich während der Injektionen nicht geändert hat.

Und nun sei eine zusammenhängende Besprechung der Untersuchungsergebnisse gestattet:

Zunächst wollen wir das Blutbild bei der Lungentuberkulose, das noch von keiner Therapie beeinflusst ist, besprechen. Bei den leichten, nicht fiebernden Fällen finden wir fast normale, wenig reduzierte Hämoglobinwerte; dasselbe gilt auch für die Erythrozyten. Nur wenn die



Krankheit längere Zeit andauerte oder wenn die Patienten fiebern, oder Komplikationen hinzutreten, die Kranken ihren Appetit verlieren und ihr subjektives Befinden schlechter wird, merkt man das an dem Hämoglobingehalte und den Erythrozyten. Etwas für Tuberkulose spezifisches sehen wir hier aber nicht. Ich möchte sagen, wir finden da das Bild der sekundären Blutarmut, wie wir es bei vielen anderen chronischen Krankheiten sehen.

Allerdings möchte ich nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, dass die Hämoglobinwerte bei einzelnen Fällen im Verhältnis zu den Erythrozytenwerten zu hoch zu sein schienen, so dass der Färbeindex in diesen Fällen hoch liegt. Ich glaubte, es seien vielleicht unsere Hämoglobinapparate nicht mehr genau und deswegen habe ich sie mit dem Hämometer von Fleischl-Miescher verglichen. Die Resultate waren folgende:

I. Defibriniertes Menschenblut:

Mittelwert des Hämoglobins nach 10 Ablesungen
im Apparate von Autenrieth-Königsberger . 96 pCt.
" " " Sahli . . . . 95 pCt.

Mittelwert des Hämoglobins im Apparate von Fleischl-Miescher: aus 10 Bestimmungen in der Kammer von 15 cm Höhe
13,77 pCt., d. i. 98,3 pCt. des Normalen,
und aus 10 Bestimmungen in der Kammer von 12 cm Höhe
13,5 pCt., d. i. 96,4 pCt. des Normalen, also Mittel 97,3 pCt.

II. Defibriniertes Kaninchenblut:

Mittelwert des Hämoglobins nach 10 Ablesungen
im Apparate von Autenrieth-Königsberger . 83 pCt.
" " " Sahli . . . . 82 pCt.

Mittelwert des Hämoglobins im Apparate von Fleischl-Miescher: aus 10 Bestimmungen in der Kammer von 15 cm Höhe und aus 10 Bestimmungen in der Kammer von 12 cm Höhe
11,07 pCt., d. i. 79 pCt. des Normalen . . . . 79 pCt.

Damit glaube ich nachgewiesen zu haben, dass die von mir benutzten Apparate zur Hämoglobinbestimmung exakte Werte geben. Damit ist aber auch das auffallende Faktum sichergestellt, dass zeitweise bei Tuberkulose die Zahl der roten Blutzellen stärker abnimmt als der Hämoglobingehalt, der Färbeindex etwas erhöht erscheinen kann, ähnlich wie dies als charakteristisch für perniziöse Anämie mitgeteilt war.

Die Zahl der Leukozyten scheint von der Tuberkulose nicht beeinflusst zu werden. Nur bei Fall 8 sehen wir eine deutliche Leukozytose, doch scheint sie mehr vom Fieber auszugehen, da die Patientin fast immer hoch fieberte; auch die Fälle 2 und 7, die hochnormale Leukozytenwerte aufwiesen, waren fiebernde Patienten. Bei den übrigen Fällen sehen wir aber normale Werte der Leukozyten, ja bei mehreren stehen die Leukozytenwerte eher an der unteren Grenze, so dass ich anzunehmen berechtigt bin, dass die Leukozytenwerte bei der Lungen-



tuberkulose normale sind und nur bei den hochfiebernden oder bei mit Komplikationen einhergehenden Erkrankungen Leukozytose eintritt. Manche Autoren [Grawitz[1]), Strauer[2]), Straus und Rohnstein[3])] glauben auch schon bei der initialen Tuberkulose ausnahmsweise Leukozytose zu finden. Ich möchte meinen, dass es sich bei diesen Fällen nicht um reine Tuberkulose handelte, da der Beweis dafür von den Autoren nicht erbracht ist; er ist auch nicht immer leicht zu führen.

Was die Verteilung der einzelnen Formen der Leukozyten anlangt, ist sie bei den einzelnen Fällen verschieden. Bei den leichten Fällen kann die Verteilung eine normale sein.

Es kann aber auch schon da eine Lymphozytose sich bemerkbar machen (Fälle 1, 2, 3, 6, 13, 14).

Wir finden hier eine relative, mitunter auch absolute Vermehrung der Lymphozyten bei annähernd normaler oder bei reduzierter Zahl der Neutrophilen. Auch Steffen[4]) sah bei afebrilen Tuberkulosen deutliche Lymphozytosen, während Brösamlen und Zeeb[5]) angeben, keine primären Lymphozytosen bei Tuberkulose gesehen zu haben.

Nur bei fiebernden oder mit Komplikationen einhergehenden Tuberkulosen sahen wir Neutrophilie (Fälle 4, 7, 8).

Die Eosinophilen können normal sein, sind aber meistens bei schwereren Fällen vermindert, wie dies auch Mendl und Selig[6]) beobachteten.

Eine merkwürdige Stellung nehmen die Uebergangsformen und Monozyten bei der Tuberkulose ein. Wir kennen wohl ihre Bedeutung nicht; sie finden sich bei der Tuberkulose, aber selten in normaler Zahl, meistens sind sie vermehrt, so dass man glauben könnte, ihnen eine bestimmte Beziehung zu der Tuberkulose zuschreiben zu können.

Nun wollen wir sehen, wie das Blutbild durch die Tuberkulininjektionen beeinflusst wird. Den grössten Teil der Fälle (1—10) haben wir mit Tuberkulo-Mucin Weleminsky und nur einen kleineren Teil mit Alt-Tuberkulin Koch behandelt. Da die Wirkung der beiden Präparate auf das Blut dieselbe zu sein scheint, so möchte ich die Ergebnisse gemeinsam kurz besprechen.

Es wird mehrfach angegeben [Bischoff[7]), Grawitz[8]), Tschisto-

---

1) Grawitz, Deutsche med. Wochenschr. 1893. No. 51 und Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 21. Lehrbuch.

2) Strauer, Zeitschr. f. klin. Med. 1893.

3) Straus und Rohnstein, Blutzusammensetzung. 1901.

4) Steffen, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 98. H. 4—6.

5) Brösamlen und Zeeb, Ueber den Wert der Blutuntersuchungen bei Durchführung einer Tuberkulinkur. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1915. Bd. 118. S. 163.

6) Mendl und Selig, Ueber Herz- und Blutbefunde bei Lungentuberkulose. Prager med. Wochenschr. 1907. 32. Jahrg. S. 529.

7) Bischoff, Blutuntersuchungen an mit Tuberkulin behandelten Tuberkulosen. Inaug.-Diss. Berlin 1891.

8) Grawitz, Ueber Blutbefund bei Behandlung mit dem Koch'schen Mittel. Charité-Annal. 1891. S. 291.



witsch[1]), Prior[2]), Botkin[3]), Rieder[4]), Kühnau und Weiss[5]), Zappert[6]), Fauconnet[7])], dass nach einer gewöhnlichen Tuberkulininjektion die weissen Blutkörperchen sich ziemlich konstant vermehren. Diese Leukozytose sei nicht unerheblich und gehe rasch vorüber. Diese Angabe ist wohl als richtig anzuerkennen, gilt aber nicht für alle Fälle. Wir dürfen nicht vergessen, dass die Tuberkulininjektionen von den obigen Autoren in viel stärkeren Dosen gegeben worden sind, als das jetzt bei der Therapie geschieht. Bei den früheren Dosen, sei es zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken, traten fast immer stärkere lokale Reaktionen wie auch höheres Fieber ein, während wir jetzt den Ratschlägen von Goetsch[8]) folgend, die stärkeren reaktiven Erscheinungen und höheren Fieberanstiege womöglich zu vermeiden suchen. So ist es auch zu erklären, dass ich nicht immer Leukozytose nach den Injektionen nachweisen konnte. Ich muss also sagen, nach den jetzt üblichen Tuberkulininjektionen (in kleinsten Dosen) kann eine Leukozytose als Ausdruck der reaktiven Erscheinungen auftreten; das ist auch ziemlich oft, aber durchaus nicht immer der Fall. So sehen wir hie und da Leukozytosen nach den Injektionen auftreten, verbunden mit einer lokalen Reaktion bei gleichbleibender oder auch leicht steigender Temperatur, ja manchmal auch bei fehlender lokaler Reaktion (Fall 7: 31. 1.—1. 2.). Nach Wiederholung derselben Dosis sehen wir trotz der lokalen Reaktion seltener Leukozytose, ja es kann sogar eine leichte Verminderung der Leukozyten auftreten.

Was die einzelnen Formen der Leukozyten anbelangt, kann ich bestätigen, dass bei der reaktiven Leukozytose fast immer Vermehrung der polymorphkernigen Zellen auftritt, ja noch mehr: es kann bei bleibender konstanter Leukozytenzahl eine Neutrophilie als Reaktionsausdruck auftreten.

Viel schwerer ist das Verhalten der Lymphozyten bei den Tuberkulininjektionen aufzuklären.

Wenn wir aber einen Blick auf die Ergebnisse der Blutzählungen werfen, sehen wir manchmal nach Tuberkulininjektionen auch eine Lymphozytose auftreten.

Diese gestaltet sich allerdings sehr verschieden: in manchen Fällen tritt als Folge der Tuberkulininjektionen nur eine relative Lymphozytose ein, d. h. der Anteil der Lymphozyten an der Gesamtsumme der Leuko-

1) Tschistowitsch, Ueber die morphologischen Aenderungen des Blutes bei den Injektionen der Koch'schen Flüssigkeit. Berliner klin. Wochenschr. 1891. Nr. 34. S. 835.

2) Prior, Das Koch'sche Heilverfahren gegen Tuberkulosis in seiner Einwirkung auf den gesamten Organismus. Münchener med. Wochenschr. 1891. S. 64.

3) Botkin, Hämatologische Untersuchungen bei Tuberkulininjektionen. Deutsche med. Wochenschr. 1892. S. 321.

4) Rieder, Beiträge zur Kenntnis der Leukozytose. Leipzig 1892. S. 135.

5) Kühnau und Weiss, Zeitschr. f. klin. Med. 1897. Bd. 32.

6) Zappert, Zeitschr. f. klin. Med. 1893. Bd. 23.

7) Fauconnet, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904. Bd. 82. S. 167 und 900.

8) Goetsch, Deutsche med. Wochenschr. 1901.



zyten steigt über 25 pCt. der Norm, ohne dass die Gesamtsumme der Leukozyten über die Norm gesteigert wäre. Dies ist der Fall in den Beobachtungen:

		Lymphozyten		Lymphozyten
Fall 1.	10. 1.	967	15. 2.	1581
	11. 1.	1621	28. 2.	1193
	14. 2.	1141	29. 2.	1520
Fall 3.	27. 12.	925	28. 12.	1654
Fall 10.	10. 4. 8 Uhr a. m.	863	10. 4. 6 Uhr p. m.	1515
Fall 11.	17. 4. 8 Uhr a. m.	959	18. 4. 9 Uhr a. m.	1500
	12 Uhr	1258	24. 4. 8 Uhr a. m.	1024
	6 Uhr p. m.	1367	6 Uhr p. m.	1854

Im Falle 7 ist der seltene Fall einer absoluten Erhöhung der Lymphozyten bei normalen relativen Verhältnissen gegeben, die durch die Tuberkulininjektionen nicht geändert werden.

Fall 7.	31. 1.	1152	8. 2.	3945
	1. 2.	3498	6. 3.	1488
	7. 2.	2838	7. 3.	1875

In einigen Fällen sehen wir dagegen nicht nur eine relative Lymphozytose, sondern infolge der Tuberkulininjektionen tritt auch eine absolute Vermehrung der Lymphozyten über die Norm ein.

Fall 2.	27. 12.	2225	7. 2.	2715
	28. 12.	4073	8. 2.	3291
	31. 1.	1810	28. 2.	2690
	1. 2.	3394	29. 2.	3414
Fall 5.	27. 12.	1474	18. 1.	2150
	28. 12.	3161	24. 1.	2048
	17. 1.	1385	25. 1.	2910
Fall 11.	17. 4. 8 Uhr a. m.	959	18. 4. 9 Uhr a. m.	1500
	12 Uhr	1288	24. 4. 8 Uhr a. m.	1024
	6 Uhr p. m.	1367	6 Uhr p. m.	1854
Fall 14.	16. 8. 9 Uhr a. m.	1935	17. 8. 9 Uhr a. m.	2318
	6 Uhr p. m.	3034		

Wir sehen also keine konstante, keine andauernde Lymphozytose; aber wenn wir auf die Ergebnisse der Blutzählungen irgend einen Wert legen, dürfen wir diese Lymphozytose nicht aus dem Auge lassen. Als Zufall können wir sie ja doch nicht betrachten. Schon Botkin und Grawitz bemerkten nach Tuberkulininjektionen deutliche Lymphozytose; in einem Falle sah Grawitz die Lymphozyten von 25 pCt. auf 60 pCt. ansteigen.

Das wurde allerdings von Fauconnet nicht bestätigt, indem er darauf hinweist, dass Lymphozytose auch bei verschiedenen anderen Krankheiten beobachtet wurde, wie Keuchhusten[1]), Magen- und Darmkrankheiten[2]),

1) Mennir, De la leucocytose dans la coqueluche. Compt. rend. soc. biolog. 1898. T. 10. Série V.

2) Weiss, Hämatologische Untersuchungen. Wien 1896.

tuberkulösen Drüsen[1]) [das übrigens von Klein[2]) nicht bestätigt wurde], nach Pilokarpininjektionen[3]).

Das alles ist doch aber noch kein Beweis, dass die nach Tuberkulininjektionen eintretende Lymphozytose bei der Lungentuberkulose ohne Bedeutung sei. Uebrigens sehen wir auch in den Fällen von Fauconnet manchmal Lymphozytose auftreten, die er aber nicht bemerkt, so Fall 3:

Vor der Injektion: Leukozyten 6 480; davon: Polym. 54 pCt., Lymphoz. 19,6 pCt.
nach „ „ „ 11 260; „ „ 68 pCt., „ 20,2 pCt.

oder in Zahlen genommen:

Vor der Injektion waren Polymorphkernige 3699, Lymphozyten 1270
nach „ „ „ „ 7656, „ 2274

Das ist ohne Zweifel eine deutliche absolute Lymphozytenvermehrung, wohl auch begleitet von einer ebenso deutlichen Neutrophilie als Ausdruck der starken Reaktionserscheinungen und Fieber nach einer grossen Dosis von Alt-Tuberkulin. Auch sah Fauconnet bei Kaninchen nach Injektionen von grossen Tuberkulindosen konstant die Lymphozyten zunehmen, während die Neutrophilen abnahmen, was er unerklärt liess. Brösamlen will bei der Lungentuberkulose überhaupt keine primäre Lymphozytose gesehen haben. Das kann ich nicht bestätigen. Auch Steffen fand bei vielen afebrilen Tuberkulosen eine Vermehrung der Lymphozyten sogar auf das Doppelte bis Dreifache. Er verwendet die Lymphozytose sogar als diagnostisches Symptom, indem er sagt, dass, wo Verdacht auf initiale Tuberkulose besteht, bei dem Fehlen sonstiger Erscheinungen und dem Fehlen einer Lymphozytose Tuberkulose ausgeschlossen werden kann. So weit möchte ich doch nicht gehen und nicht aus dem einen in das andere Extrem verfallen. Auch finden wir manchmal eine Lymphozytose bei Menschen, bei denen Initialtuberkulose ausgeschlossen werden muss. Ganz unberücksichtigt aber dürfen wir die Lymphozytose nicht lassen. Sie spielt gewiss bei der Tuberkulose eine Rolle, daher die grosse Zahl primärer Lymphozytosen bei der Lungentuberkulose, daher auch das ziemlich häufige Auftreten der Lymphozytosen nach Tuberkulininjektionen[4]).

Die Frage, ob da die Lymphozyten als Erzeuger der spezifischen Antikörper zu betrachten sind, möchte ich offen lassen, dazu fehlen direkte Beweise, dazu treten die Lymphozyten nach den Injektionen zu unregelmässig auf.

Auch die Uebergangsformen und die Monozyten, als die obligaten Begleiter der Tuberkulose, sehen wir bei der Tuberkulinbehandlung in

1) Becker, Ein Beitrag zur Lehre der Lymphome. Deutsche med. Wochenschr. 1901. S. 118.

2) Klein, Lymphozytomie und Lymphomatose. Zentralbl. f. innere Med. 1903. S. 870.

3) Waldstein, Beobachtungen an Leukozyten usw. Berliner klin. Wochenschr. 1895. Nr. 17.

4) Siehe auch Hoke, Die Leukozytenformel des Tuberkulinpapelblutes. Wiener klin. Wochenschr. 1917. 30. Jahrg. Nr. 22.



ihrer Zahl schwanken. Diese Schwankungen sind aber ganz unregelmässig, so dass sie wahrscheinlich ganz unabhängig von den Injektionen sich an Zahl vermehren oder vermindern.

Viel geschrieben wurde schon über die Bedeutung der Eosinophilen bei der Tuberkulose. Diesen Zellen hat man schon vielfache Bedeutung bei der Tuberkulinbehandlung zuschreiben wollen. Bischoff und Grawitz sahen bei zwei Fällen erhebliche Vermehrung der Eosinophilen während der Injektionen; auch Zappert beobachtete bei drei von fünf Fällen eine mehr- oder weniger ausgeprägte Vermehrung der Eosinophilen im Blute nach Ablauf des Tuberkulinfiebers.

Diese postfebrile Eosinophilie wurde von Fauconnet bestritten. Dagegen fand Gelbart[1]), dass im Verlaufe der Tuberkulinbehandlung eine Vermehrung der Eosinophilen auftritt. Noch weiter ging aber mit seinen Schlussfolgerungen Brösamlen. Er will in den Veränderungen der Zahl der oxyphilen Zellen den sichersten Indikator für die Tuberkulintherapie sehen und behauptet, dass sie am besten — noch besser als die klinische Beobachtung — zeigen, ob irgend ein Fall für die Tuberkulintherapie geeignet ist oder nicht; auch für die Dosierung soll sie richtunggebend sein.

Brösamlen sah nach jeder Injektion die Eosinophilen steigen bei subjektiver und objektiver Besserung; die Eosinophilie blieb plötzlich aus bei Störungen, die verursacht waren durch interkurrente Krankheiten. Wenn ein Patient die Injektionen nicht verträgt, tritt nach Brösamlen von vornherein keine Eosinophilie auf oder es zeigte sich eine Verminderung dieser Zellen. Sehen wir uns das Material näher an, auf das Brösamlen seine Schlüsse stützt, so sind es allerdings nur zwei Fälle. Bei einem trat nach jeder Injektion wohl keine starke, aber doch immer deutliche Vermehrung der Eosinophilen auf, nur nach einer Injektion blieb die Eosinophilie aus, verursacht durch eine hinzutretende Angina, die Brösamlen sogar aus dem früheren Blutbilde voraussehen konnte. Bei dem zweiten Fall trat wohl anfangs eine Eosinophilie ein, die aber nach kurzer Zeit aussetzte und nicht mehr auftrat. Brösamlen erklärt diese Erscheinung durch die Annahme, dass der erste Fall die Tuberkulintherapie gut vertragen hat, daher auch die Besserung, während der zweite Fall aufgehört habe, die Injektionen zu vertragen.

Auch bei meinen Untersuchungen habe ich grossen Wert auf das Verhalten der Eosinophilen während der Tuberkulintherapie gelegt. Es wäre ja von grosser Bedeutung, wenn man in dem Verhalten der Eosinophilen ein Kriterium für die Tuberkulintherapie finden könnte.

Leider kann ich mich Brösamlen nicht ganz anschliessen. Ich habe unter unseren Patienten ziemlich viele mittelschwere und noch mehr leichte Fälle gesehen, die wohl die Tuberkulintherapie vertragen haben und vielleicht auch solche Besserungen gezeigt haben, wie Fall 1 bei Brösamlen, trotzdem haben wir eine deutliche konstante Vermehrung der Eosinophilen nach den Injektionen nicht sehen können. Man könnte uns vielleicht einwenden, unsere Fälle wären für die Tuberkulintherapie

1) Gelbart, Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1912. Nr. 29.



nicht günstige gewesen und daher rühre das Fehlen der konstanten Eosinophilie. Das kann ich aber nicht gelten lassen. Es waren wohl unter den Patienten solche, die die Tuberkulinbehandlung nicht ganz gut vertragen haben (Fälle 1, 2, 6, 7, 8, 9), denen sie vielleicht eher geschadet hat, doch sehen wir bei den übrigen Fällen, dass die Injektionen ziemlich gut vertragen wurden, vielleicht sogar mit einigem Nutzen. Warum denn haben wir nicht das Glück gehabt, wenigstens eine konstante Eosinophilie als Reaktion zu sehen? In den meisten Fällen, die ungünstig verliefen, sehen wir überhaupt keine Vermehrung der Eosinophilen, eher sogar eine Verminderung, aber auch bei den übrigen sogenannten günstigen sehen wir nur hie und da Eosinophilie auftreten und inzwischen ohne jede Ursache Verminderung der Eosinophilen trotz des Fehlens irgendwelcher Verschlechterungen im Verlaufe der Krankheit.

Fall 10 zeigt wohl, wenn man genauer zusieht, eine leichte Vermehrung der Eosinophilen nach jeder Injektion: das sind aber zu unbedeutende Veränderungen, um ihnen eine so grosse Bedeutung zuzuschreiben. Wir dürfen ja nicht vergessen, dass unsere Untersuchungsmethoden nicht so fein und nicht so exakt sind, um eine Vermehrung um 3—4 Zellen so zu werten. Bei einer Zahl von 4000—5000 Leukozyten im Kubikmillimeter und bei einer Auszählung von 300—400 Leukozyten im gefärbten Präparate handelt es sich — 4 pCt. Eosinophile angenommen — um 12—16 Zellen; auch wenn man zwei verschiedene aber gleich angefertigte Präparate auszählt, kann es oft vorkommen, dass sie Unterschiede in den Zahlen geben, da eine einzige Zelle schon, wie obigen Zahlen zu entnehmen ist, einen Ausschlag gibt. Ja, auch zu verschiedenen Tagesstunden können wir verschiedene Zahlen der Eosinophilen finden.

Von diesen Ueberlegungen ausgehend, sehen wir, wie vorsichtig man sein muss, wenn man aus so unbedeutenden Schwankungen der Zahl der Eosinophilen irgend welche Schlüsse ziehen will. Brösamlen bezeichnet aber eine Veränderung von 2 pCt. auf 3,5 pCt., von 2 pCt. auf 4 pCt., eine Aenderung von 2,5 pCt. vor der Injektion auf 1,5 pCt. und 3,5 pCt. nach der Injektion usw. als Eosinophilien.

Die höchste Eosinophilie war von 1,5 pCt. auf 6,5 pCt.

Auch ist es merkwürdig, dass Brösamlen schon nach 3 Stunden Vermehrung von 3 pCt. auf 7 pCt. und von 2 pCt. auf 5,5 pCt. fand. Auch ich sah manchmal Eosinophilie (Fall 12: 8. 5. bis 9. 5.; auch Fall 14). Bei Fall 13 fand ich am 12. 9. ohne jede Ursache 6,5 pCt. Eosinophile, die schon am selben Tage auf 3,1 pCt. zurückging, in absoluten Zahlen von 260 Eosinophilen auf 108 Eosinophile im Kubikmillimeter. Auch das plötzliche Schwinden der Eosinophilen während der Angina beim Fall von Brösamlen zeigt nichts besonderes, da ja bekannt ist, dass während des Fiebers die Eosinophilie oft schwindet, um nach Ablauf des Fiebers wieder zu steigen. Es ist kein Zweifel, dass Eosinophilie als gutes Zeichen im Verlaufe vieler Krankheiten anzusehen ist. Eosinophilie deutet fast immer bei Infektionskrankheiten auf Besserung. Auch in der Rekonvaleszenz vieler Krankheiten sehen wir oft deutliche Eosinophilie auftreten. So wäre auch das Auftreten der Eosino-

philie bei der Tuberkulose zu erklären und auch im Verlaufe von Tuberkulininjektionen, wenn sie gut vertragen werden.

Wenn ich also auch der Annahme Brösamlen's und der früheren Autoren von der günstigen prognostischen Bedeutung der Eosinophilie bei der Tuberkulose nach den oben gegebenen Ausführungen beipflichte und das Vorhandensein reichlicher eosinophilen Zellen bzw. das Auftreten derselben gleich den Autoren als gutes Zeichen ansehen möchte, kann andererseits das Fehlen der Eosinophilen bzw. das Ausbleiben einer Vermehrung der eosinophilen Zellen nach Tuberkulininjektionen nicht als Zeichen schlechter Vorbedeutung oder Nichtvertragens der Tuberkulinkur gedeutet werden.

Wenn wir jetzt das oben gesagte kurz zusammenfassen, können wir folgendes sagen:

Die Lungentuberkulose zeigt im initialen Stadium meistens ein normales Blutbild mit fast stets reduzierten Hämoglobinwerten und Erythrozytenzahlen, oft finden wir auch mehr oder weniger deutliche Lymphozytosen.

Bei fiebernden Lungentuberkulosen finden wir ziemlich oft Neutrophilie. Die Uebergangsformen und Monozyten sind meistens vermehrt; die Eosinophilen normal oder häufiger vermindert.

Nach Tuberkulininjektionen tritt meistens schon nach kleinen therapeutischen Dosen Neutrophilie als Ausdruck der begleitenden reaktiven Erscheinungen ein; sie muss aber nicht immer eintreten und kann sich auch ohne sichtbare reaktive Erscheinungen zeigen.

Nach Wiederholung derselben Dosis kann die Neutrophilie trotz der reaktiven Erscheinungen ausbleiben, ja es kann sogar die Zahl der Neutrophilen zurückgehen.

Auch Lymphozytose oder Eosinophilie kann nach Tuberkulininjektionen eintreten.

Eosinophilie können wir (mit Brösamlen) immer als Zeichen der Besserung auffassen. Das Fehlen derselben ist aber, entgegen Brösamlen, nicht an und für sich ein Zeichen der Verschlimmerung oder schlechter Bedeutung.

Es bleibt uns noch übrig, die Erfolge der Tuberkulintherapie bei der Lungentuberkulose im allgemeinen zu besprechen. Obwohl es nicht meine Aufgabe war, diese Frage zu berühren, halte ich es doch für meine Pflicht, an dieser Stelle darüber einige Worte zu sagen.

Ausser den oben beschriebenen Fällen, die mit Alt-Tuberkulin Koch oder mit Tuberkulo-Mucin Weleminsky behandelt wurden, ist noch eine ziemlich grosse Zahl von Fällen in unserem Spital, zum Teil ambulant, mit den oben genannten Tuberkulinpräparaten wie auch mit Tuberkulin Rosenbach behandelt worden.

Nur bei denjenigen ziemlich leichten Fällen, die nicht fiebern und bei denen die tuberkulöse Affektion noch kaum oder gerade erst mit unseren physikalischen Untersuchungsmethoden sicher festzustellen ist,

wo aber der Verdacht auf Tuberkulose vorhanden ist, da die Patienten trotz kräftiger Kost, guter klimatischer Verhältnisse und entsprechender Behandlung immer noch schlecht aussehen, hüsteln und an Gewicht abnehmen, — nur bei diesen Fällen sehen wir mitunter rasche und sichtbare Besserung nach einer vorsichtigen Tuberkulinkur. Die Patienten fangen an besser auszusehen, bekommen Appetit, nehmen an Gewicht zu, hören auf zu husten und scheinen ganz zu genesen.

Nur in diesen leichtesten Fällen ist also die Indikation zu einer vorsichtig geleiteten Tuberkulinkur gegeben.

Bei schwereren Kranken aber, die ständig oder zeitweise fieberten und bei denen durch die Untersuchungsmethoden (Auskultation, Perkussion, Sputumuntersuchung usw.) sichere Zeichen von Tuberkulose nachweisbar waren, haben wir in keinem Fall — ob wir Alt-Tuberkulin, Tuberkulin Rosenbach oder Tuberkulo-Mucin verwendeten, blieb gleich — Erfolge gesehen; ja, falls wir die Tuberkulintherapie nicht sehr vorsichtig einsetzten, kam es zu Verschlimmerungen, da in diesen Fällen die reaktiven Erscheinungen eine Ausbreitung des Prozesses mit sich brachten.

XIX.

Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien
(Vorstand: Hofrat Paltauf).

Experimentelle Untersuchungen über die Inäqualität des Pulses bei der Arrhythmia perpetua.

(Nebst Hinweisen auf den Pulsus alternans.)

Von

Doz. Dr. **R. Kaufmann** und Prof. Dr. **C. J. Rothberger.**

(Hierzu Tafeln XIX–XXI.)

Die regellose oder anscheinend regellose Inäqualität des Pulses bei der Arrhythmia perpetua ist von allen Beobachtern dieser Pulsform, ob sie dieselbe mit einem bestimmten Namen kennzeichnen oder nicht, hervorgehoben worden.

Zuerst hat Mackenzie[1]) die Inäqualität in Fällen von Pulsunregelmässigkeit „bei vorgeschrittenen Mitralfehlern mit gelähmtem Vorhof" beschrieben. Er hebt hervor, dass die unregelmässigen Pulse in solchen Fällen in vereinzelten oder wiederkehrenden prämaturen Schlägen, in Pulsen, welche den infantilen Pulsen ähneln, und in Pulsschlägen bestehen, welche man kaum als prämature Schläge bezeichnen kann, weil sie zwar kleiner sind als Vollpulse, „ihr Abstand aber von dem jeweils vorhergehenden Vollpuls nicht kürzer und die Pause hinter ihr nicht länger ist als in der Regel". „Für die Pulsstörungen nach Vorhofslähmung existiert keine andere Regel als ihre Regellosigkeit und Häufigkeit."

Mit aller Deutlichkeit weisen dann Wenckebach[2]) und Hering[3]) auf die regellose Inäqualität bei derjenigen Schlagart des Herzens hin, welche Wenckebach als „regellose Herztätigkeit", Hering als Pulsus irregularis perpetuus bezeichnet. Hering spricht von einem „Durcheinander von kurzen und langen Perioden, kleinen und grossen Pulsen" und später (1906) von „kürzeren und längeren Pulsperioden, die in so unregelmässiger Weise erfolgen, wie es bei keiner anderen Pulsunregelmässigkeit der Fall ist." Wenckebach betont als Merkmal der Unregelmässigkeit in präziser Weise das von Mackenzie bemerkte Kennzeichen der Inkongruenz zwischen Pulsgrösse und Dauer der vorhergehenden Diastole.

Von Theopold (1907), von De Vries (zitiert nach Korteweg) und in besonders prägnanter Weise von Lewis (1910) wird dann die Regellosigkeit der Pulshöhe bei der Arrhythmia perpetua als Kennzeichen dieser

1) **Mackenzie**, The study of the pulse etc. 1902.
2) **Wenckebach**, Die Arrhythmie usw. 1903.
3) **Hering**, Prager med. Wochenschr. 1903. Nr. 30.



Schlagart des Herzens bezeichnet. Von Lewis besonders wird das Fehlen einer bestimmten und festgehaltenen („definite and continued") Beziehung zwischen der Stärke einer Systole und der Länge der vorausgehenden Pause neben der Arrhythmie als zweites Kriterium der vollständigen Pulsunregelmässigkeit hervorgehoben.

Erklärungen der wechselnden Pulsgrösse liegen von Mackenzie (1902), Wenckebach (1903), Sahli[1]) (1905), Einthoven[2]) (1911), Cushny (1912), in letzter Zeit (1913) von Korteweg in einer ausführlichen bei Einthoven gemachten Arbeit vor. Mackenzie spricht von der geringeren Kraft der prämaturen Systolen, welche nicht imstande sind, den hohen Aortendruck zu überwinden. Wenckebach spricht im Jahre 1903 von schwächeren oder kleineren Herzkontraktionen als Folge von negativ-inotropen Einflüssen. Sahli unterscheidet 1905 bei Fällen von unregelmässiger Herztätigkeit in beachtenswerter Weise zwischen zwei Typen. Bei dem einen Typus ist die wechselnde Grösse der Pulse die direkte Folge der Arrhythmie, indem nach kurzer Diastole die Füllung des Herzens und deshalb die Grösse des Pulses geringer ist als nach langer Diastole. Bei dem zweiten Typus aber ist die Grösse der Pulswelle von der Länge der vorhergehenden Herzpause unabhängig und dann ist die Inäqualität des Pulses der Ausdruck einer unvollständigen Systole infolge von Herzinsuffizienz. — Nach Einthoven (1911) ist ebenfalls die Arhythmie selbst „eine der Ursachen" der Pulsinäqualität bei Arhythmia perpetua. Er hebt hervor, dass im allgemeinen die Pulse nach langer Herzpause grösser sind als die nach kurzer, dass also die Pulsgrösse sich nach der Gelegenheit zur besseren Füllung der Kammer richtet.

Die beiden entgegengesetzten Anschauungen, nach welchen einerseits Kontraktilitätsdifferenzen der Herzmuskulatur, anderseits Unterschiede in der Ventrikelfüllung die Ursache der Pulsinäqualität sein sollen, sind am klarsten von zwei Autoren vertreten, und zwar von Cushny[3]) und von Korteweg[4]). Nach Cushny könnte die regellose Inäqualität des Pulses bei Vorhofflimmern durch eine Schädigung der Kontraktilität erklärt werden, wie man sie am Tierherzen z. B. durch Kälte herbeiführen kann. Solche Herzen befinden sich (nach Cushny), wenn sie beschleunigter Reizung ausgesetzt sind, unter Treppenbedingungen; auf diese Weise kann in Form einer aufsteigenden Treppe eine Verstärkung einer auf eine kurze Pause folgenden Kontraktion erfolgen; anderseits wird aber auch durch die Verlängerung der Pause zwischen zwei Systolen die folgende Kontraktion verstärkt. „Die Verschiedenheit der Höhe der Pulsschläge bei Vorhofflimmern könnte durch eine ähnliche Mischung von zwei Faktoren zustande kommen, von welchen der eine die Kontraktion entsprechend der Länge der vorhergehenden Pause verstärkt, während der andere sie trotz der Kürze

1) Sahli, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. 4. Aufl. 1905. S. 127.

2) Einthoven, Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der tierischen Elektrizität. Verh. d. Ges. deutscher Naturf. u. Aerzte. 1911. S. 26 u. 27 d. Sep.-Abdr.

3) A. R. Cushny, Stimulation of the isolated ventricle, with special reference to the developement of spontaneous rhythm. Heart. 1912. III. 276.

4) A. J. Korteweg, Arythmie door atrium-fibrillatie Ac. proefschrift. Leiden 1913.



der vorangehenden Diastole ebenfalls verstärkt, und zwar durch jene Momente, welche der Treppe zugrundeliegen."

Bei Korteweg anderseits reagiert der Herzmuskel bei Arrhythmia perpetua durchaus in der gleichen Weise, wie ein gesunder Muskel, auf die durch das Vorhofflimmern gegebene Arrhythmie. Korteweg findet die Inäqualität des Pulses bei Arrhythmia perpetua nicht regellos, sondern wenigstens in einem grossen Teil der Fälle geregelt, wenn man ausser der Dauer der vorangehenden Herzpause auch die Höhe des vorangehenden Pulses in Betracht zieht. Diese beiden Faktoren zusammen bestimmen einerseits die Füllung des Herzens und den Aortendruck, andrerseits die Menge des Blutes, welche von jeder Herzkontraktion ausgetrieben wird, und die Höhe des Pulses. Danach ist das regellose Moment bei der Arrhythmia perpetua nur die Arrhythmie; die Pulsgrösse ist geregelt und die Annahme einer Schädigung der Kontraktilität entfällt.

Aus den von Korteweg wiedergegebenen Messungen der Pulsgrösse in einzelnen Fällen von Arrhythmia perpetua geht, wie uns scheint, mit Sicherheit hervor, dass die Grösse des vorangehenden Pulses tatsächlich einen grossen, bisher unterschätzten Einfluss auf die Grösse des nachfolgenden Pulses ausübt, und dass dieser Faktor mit der Länge der Diastole kombiniert häufig grosse Differenzen erklärt, welche bei blosser Berücksichtigung der Diastole regellos erscheinen. Es ist kein Zweifel, dass jede spätere Erklärung der wechselnden Pulsgrösse bei der Arrhythmia perpetua mit diesem Einfluss zu rechnen hat, demnach nicht nur die Unabhängigkeit der Pulsgrösse von der Herzpause sondern auch die häufig sich zeigende Unabhängigkeit von der Grösse des vorhergehenden Pulses zu erklären haben wird.

Dennoch zeigen die Korteweg'schen Tabellen keine so restlose Aufklärung, wie man sie erwarten sollte, was auch Korteweg selbst nicht entgangen ist. Es finden sich doch Zahlen, welche auch nach Berücksichtigung aller etwa heranzuziehenden Momente (Einfluss der Atmung usw.) noch viel zu sehr von der erwarteten Zahl abweichen, als dass man sie einfach übersehen könnte. Dieser Umstand hat uns dazu veranlasst, die Inäqualität des Pulses beim experimentellen Vorhofflimmern zu untersuchen. Wir wollten sehen, ob diese aus dem Rahmen des Korteweg'schen Schemas herausfallenden Werte vielleicht durch die Annahme einer Kontraktilitätsstörung erklärt werden können, in dem Sinn, in welchem sie Cushny für den Pulsus irreg. perpet. angenommen hat.

Unsere Versuche sind durchwegs an Hunden ausgeführt, welche mit Morphin und Aether narkotisiert waren. Das Herz wurde durch Resektion des Sternums freigelegt, das Elektrokardiogramm durch Ableitung von Anus und Oesophagus gewonnen; ein Frank-Petter'sches[1]) Federmanometer verzeichnete den Druck aus der Karotis. Dieses Manometer musste, um vor dem horizontal stehenden Spalt verwendet werden zu können, so umgeändert werden, dass der Schreibhebel vertikal stand. Durch den Mangel der Reibung an der Spitze des Hebels und durch dessen vertikale Stellung kam derselbe etwas ins Pendeln und manche unserer Kurven lassen auch eine geringe Schleuderung erkennen. Wir kürzten deshalb

1) Frank und Petter, Zeitschr. f. Biol. Bd. 54. S. 18.

den Strohhebel auf 4 cm ab und verzichteten lieber auf eine noch stärkere Vergrösserung der Ausschläge.

Die Zeitschreibung erfolgte mit einer Stimmgabel von 50 bzw. 100 Schwingungen pro Sekunde. Das Vorhofflimmern erzielten wir durch Faradisation des rechten Herzohres.

Bezüglich der Darstellung der Versuchsergebnisse in Tabellen nach Korteweg wäre folgendes zu sagen.

Nach Korteweg richtet sich die Grösse der einzelnen Pulse beim Vorhofflimmern einerseits nach der Länge der vorhergehenden Diastole, andererseits nach der Grösse des vorhergehenden Pulses. In den Tabellen wären also von oben nach unten die wachsenden Diastolen, von links nach rechts die wachsenden Grössen für die vorhergehenden Pulse zu verzeichnen. Diese letzteren konnten leicht gemessen werden, wobei jedoch kleinere Unterschiede als 0,5 mm nicht berücksichtigt wurden. Die Länge der jedem einzelnen Schlage vorausgehenden Diastole liess sich aber nicht genau bestimmen, weil das Ekg durch die mit dem Vorhofflimmern einhergehende Saitenunruhe entstellt wird und so das Ende der Nachschwankung nicht deutlich genug erkennen lässt. Wir waren daher gezwungen, statt der Diastolen die Längen der vorhergehenden Herzperiode (Systole + Diastole) einzutragen, was einen gewissen Grad von Ungenauigkeit mit sich bringt. Denn beim Vorhofflimmern muss, wie wir sehen werden, mit einer von Schlag zu Schlag wechselnden Länge der Kammersystole gerechnet werden, so dass bei gleichen Herzperioden nicht ohne weiteres auch gleiche Diastolen angenommen werden können. Dies zeigt sich deutlich in einem Versuch (26. 2. 1917. Nr. 8), in welchem wir statt der Ableitung von Anus und Oesophagus die lokale (Differential-) Ableitung nach der Methode von Garten-Clement anwendeten, wodurch alle Stromschleifen fern gehalten wurden. Bei 46 von den 70 Herzperioden der betreffenden Kurve liess sich die Dauer der Kammersystole bestimmen: sie schwankte zwischen 0,35 und 0,45 Sek.[1]). Nach Abzug der entsprechenden Zahl von der Dauer der Herzperiode ergeben sich folgende Werte für die übrig bleibenden Diastolen:

Herzperiode in Sekunden	Diastole in Sekunden	Herzperiode in Sekunden	Diastole in Sekunden
0,35	0	0,48	0,12
0,36	0	0,50	0,14—0,14
0,37	0—0	0,51	0,13
0,38	0—0—0—0—0,02	0,52	0,12
0,39	0	0,53	0,17
0,40	0,02—0,02—0—0	0,54	0,15
0,41	0,04 ?	0,56	0,20
0,42	0—0,04—0—0	0,60	0,22—0,20
0,43	0,09—0,04?—0,04	0,68	0,30—0,32
0,44	0,07—0,08	0,70	0,34
0,45	0,11	0,74	0,38
0,46	0,04—0,10—0,09—0,10	0,95	0,49
0,47	0,06?	1,68	1,30

1) In den Kurven von Korteweg (l. c. S. 25) schwankt die Dauer der Systole „in engen Grenzen“, zwischen 0,32 und 0,42 Sekunden, was gut zu dem von uns gefundenen Verhalten stimmt.



Man sieht, dass in diesem Falle die Intervalle 0,35 bis 0,39 fast ausnahmslos von der vorhergehenden Kammerkontraktion ausgefüllt werden, so dass keine Diastole übrig bleibt. Von da an wächst die Diastole mit der Dauer der Herzperiode, aber nicht gleichmässig; das ist gerade für die kürzeren Intervalle wichtig, während bei den längeren Herzperioden die Unstimmigkeiten geringer werden und auch an und für sich ein geringere Rolle spielen.

Die Art, wie eine dieser Herzperioden sich in Systole und Diastole teilt, hängt von verschiedenen Faktoren ab: Die Dauer der Systole von der Dauer der vorhergehenden Herzruhe (siehe S. 270ff.), die Länge der Herzperiode dagegen von dem eben bestehenden Grade der Leitfähigkeit des Atrioventrikularbündels. Es besteht also kein direkter Zusammenhang zwischen der Länge der Herzperiode und der Dauer der Diastole und man wird daher auch nicht erwarten können, dass die Dauer der Diastolen ganz gleichmässig mit der Dauer der gemessenen Herzperioden wachsen werde.

Bezüglich des Einflusses eines gegebenen Intervalls auf die Grösse des folgenden Pulses ergibt die Ueberlegung folgendes: Besteht das Intervall aus einer kurzen Systole und einer relativ langen Diastole, so ist im allgemeinen ein grosser Puls zu erwarten, erstens weil die dem Schlag vorangehende Herzruhe relativ lang ist, und dann weil auf eine kurze Systole gewöhnlich eine längere folgt. Besteht aber ein gleich langes Intervall aus einer langen Systole und einer kurzen Diastole, so ist ein kleinerer Puls zu erwarten. Zwei gleich lange Herzperioden können also von verschieden grossen Pulsen gefolgt sein, je nachdem wie sie sich in Systole und Diastole teilen.

Trotz dieser eben dargelegten Ungenauigkeit ändert sich aber eine Korteweg'sche Tabelle nicht wesentlich, wenn man statt der den einzelnen Schlägen vorangehenden Herzperioden die entsprechenden Diastolen einsetzt. Wir sind, nachdem wir uns erst einmal davon überzeugt hatten, um so eher bei der Heranziehung der ganzen Herzperioden geblieben, als sich diese genau bestimmen lassen und auch für die bei der menschlichen Arrhythmia perpetua gewonnenen Kurven nicht immer ein exaktes Mass für die Dauer der einzelnen Kammersystolen gewonnen werden kann. Immerhin geht aus dem eben Erwähnten hervor, dass man auf kleine Unterschiede in der Pulsgrösse nicht viel geben kann; dazu kommt noch, dass, insbesondere nach den kürzesten Diastolen, nicht nur die Grösse des unmittelbar vorausgehenden Pulses von Bedeutung ist, sondern auch die Höhe der vorletzten Pulswelle. Denn der Puls wird, wie wir sehen werden, nach den kürzesten Diastolen fast ausschliesslich aus dem Blutquantum bestritten, welches in den Kammern übrig geblieben ist, und da ist es von Bedeutung, ob einem kleinen Puls ein grosser voranging oder ob er aus einer ganzen Reihe kleiner Pulse herausgegriffen ist. Dieser Faktor lässt sich aber in einer Tabelle, welche nur über zwei Dimensionen verfügt, nicht mehr darstellen.

Dasselbe gilt von der Höhe des Aortendrucks und vom Einfluss der Atmung auf die Pulsgrösse. Die Höhe des diastolischen Aortendruckes gehört zu den Faktoren, welchen ein sehr wesentlicher Einfluss auf die Pulsgrösse zukommt. Auch dieser kann jedoch in



einer Korteweg'schen Tabelle nicht dargestellt werden. Es hat sich aber gezeigt, dass die in den folgenden Ausführungen zu beschreibenden Abweichungen von der Korteweg'schen Regel durch die wechselnde Höhe des Aortendruckes nicht erklärt werden können; diese Abweichungen treten besonders bei guter Ueberleitung, hoher Schlagfrequenz und geringer Arrhythmie auf, also unter Umständen, bei welchen grössere Schwankungen in der Höhe des diastolischen Aortendruckes kaum vorkommen.

Für die am Menschen gewonnenen Kurven muss endlich auch ein deutlicher Einfluss der Atmung auf die Pulsgrösse zugegeben werden. Deshalb sagt Korteweg auch, man müsse ein grosses Material haben, um die einer bestimmten Diastole zukommende Pulsgrösse bei verschiedenen Phasen der Atmung zu haben. Im Experiment hätte man den Einfluss der Atmung durch Aussetzen der künstlichen Ventilation ausschalten können, was aber in Anbetracht der Länge der zur Registrierung von 100—300 Pulsen erforderlichen Zeit nicht ratsam schien. Beim Tier mit offenem Thorax und künstlicher Respiration dürfte die Atmung übrigens keine nennenswerte Rolle spielen.

Aber alle eben erwähnten Faktoren, welche zum grössten Teil schon von Korteweg berücksichtigt wurden, sind nicht imstande zu erklären, warum in den Tabellen einzelne Werte so aus der Reihe herausfallen — oder, wie Korteweg sagt, „so sehr von der erwarteten Zahl abweichen." Er hat nun aus den von ihm gemessenen Werten das Mittel gezogen und auch dieses in die Tabelle eingesetzt. So findet man z. B. in seiner Tabelle VII in der Rubrik $\frac{\text{Herzperiode } 0{,}39-0{,}42}{\text{vorangehender Puls} = 0}$ den Mittelwert 1·7, welcher sich gut in die mit der Länge der vorangehenden Diastole ansteigenden Reihe einfügt. Dieser Mittelwert 1·7 ist aber gewonnen aus den 6 Zahlen: 3·1—1·8—1·6—1·6—1·5—0·7. Bei so grossen Differenzen zwischen den direkt gemessenen Werten ist nach unserer Meinung die Aufstellung einer einfachen Mittelzahl irreführend; man müsste wenigstens eine viel grössere Zahl direkt gewonnener Werte fordern. Aehnliche Beispiele finden sich noch an vielen anderen Stellen der Korteweg'schen Arbeit.

Wir haben geglaubt, die unter denselben Bedingungen zutage tretenden Unterschiede in der Grösse der einzelnen Pulse nicht durch die Aufstellung eines Mittelwertes verschleiern zu sollen; im Gegenteil sollten gerade diese Unterschiede aufgeklärt werden. Wir sind deshalb so vorgegangen, dass wir von den unter denselben Bedingungen ermittelten Zahlen immer die grösste als „Richtwert" aufstellten; diese Richtwerte sind in den Tabellen fett gedruckt; neben ihnen stehen in manchen Reihen andere Zahlen, welche demnach als zu klein angesehen werden. Auf diese kommt es an; ihrem Studium sind die folgenden Untersuchungen gewidmet.

Zunächst müssen wir uns aber fragen, ob man berechtigt ist, gerade die grössten Zahlen gewissermassen als die richtigen anzusehen. Wenn man eine Korteweg'sche Tabelle vor sich hat, in welcher regellos ganz verschiedene Werte verzeichnet sind, so kann man gewiss im Zweifel sein, welche man zum Ausgangspunkt der Analyse machen soll, und es wäre willkürlich, gerade die höchsten Zahlen als Richtwerte herauszugreifen.



Anders ist es aber, wenn man eine Tabelle betrachtet, welche den Anforderungen Korteweg's so gut wie vollständig entspricht, in welcher also die Pulsgrösse durch die Länge der vorausgehenden Diastole und die Grösse des vorausgehenden Pulses bestimmt wird. In einer solchen Tabelle tritt eine unverkennbare Gesetzmässigkeit zutage, indem, wie wir noch ausführen werden, die Zahlen einerseits mit der Länge der Diastole allmählich wachsen und andererseits mit der Grösse des vorausgehenden Pulses allmählich abnehmen. Eine solche gewissermassen ideale Korteweg'sche Tabelle, wie man sie von einem unter günstigen Bedingungen schlagenden kräftigen Herzen erhalten kann, besteht also nur aus „Richtwerten", welche untereinander übereinstimmen. Die folgenden Versuche werden zeigen, wie unter gewissen Bedingungen die eben beschriebene Regelmässigkeit allmählich zurücktreten kann infolge des Auftretens von Zahlen, welche niedriger sind, als man sie unter den gegebenen Verhältnissen erwarten sollte. Es schien uns nun natürlich, nicht diese kleinen Zahlen als Richtwerte anzunehmen, sondern jene, welche, gewissermassen wie ein Gerippe, immer noch die Korteweg'sche Regel durchscheinen lassen.

Wenn man die bei der Ausmessung einer Kurve gewonnenen Zahlen so zusammenschreibt, dass man neben jeden einzelnen Schlag die Länge der ihm vorangehenden Herzperiode, die Grösse des ihm vorangehenden Pulses und die Höhe der durch ihn selbst erzeugten Pulswelle setzt, so gibt diese Zusammenstellung ein gutes Bild von der scheinbaren Regellosigkeit, wie sie für die Arrhythmia perpetua bezeichnend ist. Es ist nun wirklich überraschend, wie sich die zueinander gehörenden Zahlen finden, wenn man sie einerseits nach der Länge des Intervalls und andererseits nach der Grösse des vorangehenden Pulses ordnet.

Als Beispiel und zur weiteren Analyse wählen wir den Versuch vom 19. 10. 1916. An dem $16^1/_2$ kg schweren schottischen Schäferhund wurde zunächst bei intakten Herznerven durch Faradisation des rechten Herzohres Vorhofflattern herbeigeführt. Es war infolge der der Operation vorangegangenen Morphindarreichung ein kräftiger Vagustonus vorhanden, die Schlagfrequenz betrug unmittelbar vor der Reizung nur 80 pro Min., während der Reizung schwankte sie, wenn man die kürzeste und die längste Herzperiode zur Rechnung heranzieht, zwischen 95 und 270; dagegen ergeben an verschiedenen Stellen der Kurve ermittelte Durchschnittszahlen aus je 10 aufeinanderfolgenden Herzperioden die Werte 140 bis 190, wobei bemerkenswerterweise die Frequenz im Anfang der Reizung am höchsten ist. Die Normalpulse hatten eine Höhe von 6,5 mm; die Grösse der während des Flatterns hervorgerufenen Pulse sind nach Korteweg in der folgenden Tabelle 1 zusammengestellt.

In dieser Tabelle sind von oben nach unten die wachsenden Werte für die jedem einzelnen Herzschlag vorangehende Herzperiode (Systole + Diastole) eingetragen, von links nach rechts dagegen die Grösse des dem betreffenden Schlag vorhergehenden Pulses, ebenfalls in aufsteigender Richtung.



Tabelle 1.

19. 10. 1916. Nr. 1. Vorhofflattern bei intakten Vagis. 178 Pulse.
Frequenz normal 80, dann 140—190 (im Beginn der Reizung am höchsten).

Vorhergehende Systole + Diastole	Grösse des vorhergehenden Pulses in Millimetern													
	0	0·5	1	1·5	2	2·5	3	3·5	4	4·5	5	5·5	6	6·5
0.22—0.23	5, 5·5, 5·5	—	5	—	—	—	—	—	**3·5, 3**	—	1·5, 0·5, **2, 0**	—	—	—
0.24—0,25	—		—	—	3	—	4, 2	4, 5·5	2, **4**, 2	4	3·5, 0·5	2·5	0·1, 3	2
0,26—0,27	—		—	5	—	—	—	—	4·5, 4	—	2, 3·5	4	2, 0, 3·5	—
0,28—0,29	6·5	—	—	—	—	—	—	—	5·5	—	>4, 4, 4	**4**	4, 3, 3·5	5·4
0.30—0,31	—	—	—	—	6	—	5	—	4·5	4·5	—	**4·5, 4·5, 3·5, 4·5**	3	—
0,32—0.33	—	—	—	—	5·5	—	—	—	5	—	5, 4·5	**5·4**	5	5·4
0.34—0.35	—	7	—	—	—	—	—	—	5·5, >5	—	5, 4·5	5	5, 4, 5	4
0,36—0.37	—	6·5	—	—	6	—	5·5	—	>5, 5·5	—	5, 5	—	5·5	—
0.38—0,39	7	—	—	—	—	—	—	5·5	5, 6	5	>5, >5, **5, 5·5 5, 5, 5, 5, 5**	—	—	5·5
0,40—0,41	—	—	—	—	6	—	—	—	—	>5	6, 5, 5·5, 5	5·5	5	5·5
0,42—0,43	—	—	—	—	6	—	—	6·5, 6	5·5, 6·5	>5	>5, 5, 5	5·5, 5·5	—	5·5, 5·5
0,44—0.45	—	—	—	—	—	—	6	—	—	—	5·5, 5·5	5·5, 5·5, **6·5**	5·5	—
0,46—0,47	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6	6, 5·5	**6 6**	6, 6, 6	—
0,48—0,49	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6	6, 6, 6	**6·5**	—	6
0,50—0,51	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6	—	5·5	—
0,52—0,53	—	—	—	—	—	7	—	6·5	—	—	—	6	—	—
0.54—0,55	—	—		—	—	—	—	—	—	—	—	**6·5**	—	—
0,56—0,57	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7	6·5	—	—	6·5
0,58—0,59	—	—	—	—	7	—	—	7	—	—	—	—	—	—
0.60—0.61	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6·5, 6·5	7	—	—
0,62—0.63	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	7	—	—	—
0,73—0.74	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6·5
0,75—0,76	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6·5, 6·5, 6·5

Nach **Korteweg** muss man erwarten, dass die in die Tabelle eingetragenen Zahlen mit der Länge der vorhergehenden Diastole wachsen (also von oben nach unten); dagegen sollen sie um so kleiner werden, je grösser der vorhergehende Puls war: Die Werte sollen also von links nach rechts abnehmen. Wenn man sich an die fett gedruckten Richtwerte hält, bei deren Aufstellung auf kleine Unterschiede ($^1/_2$—1 mm) kein allzu grosses Gewicht gelegt werden darf, kann man leicht feststellen, dass dem wirklich so ist. Zunächst sei bemerkt, dass die Grösse der durch die Normalsystolen (vor der Reizung) erzeugten Pulse rechts unten in die Tabelle eingetragen sind. Man sieht dann, dass mit wenigen und geringfügigen Ausnahmen (7 statt 6·5 mm) kein während des Vorhofflatterns entstandener Puls grösser ausgefallen ist, die meisten aber auch nicht viel kleiner, so dass die meisten der in die Tabelle aufgenommenen 178 Zahlen sich in der rechten Hälfte befinden. Man findet daher in den ersten Puls-Kolonnen (0 bis 1,5) nur wenige Werte; dagegen lassen Kolonne 4 und die folgenden gut erkennen, wie die Richtwerte nach unten, also mit der Länge der vorangehenden Herzperiode zunehmen. Andererseits lässt sich die Abnahme der Pulsgrösse mit der wachsenden



Höhe der vorangegangenen Pulswelle am besten nach den kürzesten Intervallen (0,22 bis 0,25) feststellen. Dagegen zeigt sich, dass sowohl der Einfluss der Länge der vorangehenden Herzpause als auch der Grösse des vorangehenden Pulses um so geringer wird, je länger die vorhergehende Herzperiode war; man findet daher in den unteren zwei Dritteln der Tabelle kaum noch bemerkenswerte Unterschiede.

Ausserdem fällt auf, dass von (Systole + Diastole = 0,36—0,37) an nur fett gedruckte Richtwerte zu sehen sind, deren Gleichmässigkeit um so bemerkenswerter ist, als sie ja aus den allerverschiedensten Teilen der Kurve sich zusammengefunden haben. Dagegen findet man von den Richtwerten mehr oder weniger stark abweichende Zahlen nach den kürzesten Herzperioden und nach den grösseren Pulsen (z. B. $\frac{0{,}22-0{,}23}{\text{Puls } 5}$, $\frac{0{,}24-0{,}25}{\text{Puls } 6}$ usw.). Es fragt sich nun, warum sind diese Werte zu klein und warum sind sie gerade in diesem Teile der Tabelle lokalisiert?

Im Sinne Korteweg's könnte man sagen: Nach den kürzesten Diastolen ist die Füllung des Herzens so ungenügend, dass unter Umständen nur ein kleiner Puls oder gar keiner zustande kommt, besonders dann, wenn ein grosser Puls vorangegangen ist. Eine solche Erklärung hat viel für sich, besonders wenn wir folgendes bedenken: Die Länge der Kammersystole betrug vor der Reizung 0,26—0,27 Sek. (siehe den dicken, horizontal durch die Tabelle gezogenen Strich); eine Herzperiode von 0,22—0,23 kann also nur dann zustande kommen, wenn die Kammersystole nach Eintritt der Arrhythmie beträchtlich verkürzt ist; es ist von vorneherein nicht einmal sicher, ob dann überhaupt noch eine Diastole übrig bleibt. Tatsächlich haben die in einem anderen Versuche ausgeführten und oben (S. 254) schon erwähnten Messungen ergeben, dass das nicht der Fall ist: Bei den kürzesten Intervallen war die Diastole gleich Null. Dann kann natürlich auch kein Blut in die Kammern einströmen und der von dem folgenden Schlag erzeugte Puls kann nur durch diejenige Blutmenge zustande kommen, welche noch nach der vorhergehenden Austreibungsperiode zurückgeblieben war. Um so begreiflicher wäre es daher, dass kein Puls zustande kommen könnte, wenn das zur Verfügung stehende Blutquantum durch einen vorhergegangenen grossen Puls ausgeschöpft worden wäre. Andererseits liesse es sich gut verstehen, dass der Einfluss der Grösse des vorangegangenen Pulses nach längeren Herzperioden in den Hintergrund tritt, dann nämlich, wenn eine entsprechend lange Diastole eine genügende Füllung der Kammern gewährleistet.

Das alles erklärt uns aber nicht, warum die nach den kurzen Intervallen und den grossen Pulsen gewonnenen Werte so ungleich gross sind, warum sie am meisten von allen von den Richtwerten abweichen. Man könnte allerdings sagen: Es wird nicht immer gleich viel Blut in der Kammer sein, denn es spielt, wie oben (S. 255) betont wurde, auch die Grösse des vorletzten Pulses eine Rolle; vielleicht ist auch der diastolische Aortendruck manchmal gerade etwas höher; oder, wenn doch eine kurze Diastole voranging, ist die Strömung besonders bei flatternden Vorhöfen keine so gleichmässige, dass gleichen Zeiten auch immer gleiche Füllungen entsprechen müssten. Diese Erklärungen können gewiss richtig



sein, sie lassen sich schwer widerlegen und sollen auch nicht kurz von der Hand gewiesen werden.

Uns schien es wahrscheinlicher, dass die Füllungsverhältnisse nicht allein ausschlaggebend sind, sondern dass auch eine wechselnde Kontraktilität des Herzmuskels eine wesentliche Rolle spielt.

Man darf nicht vergessen, dass die Kontraktilität des Herzmuskels, welchem nach einer Systole gar keine Ruhe gegönnt ist, stark, vielleicht sogar maximal in Anspruch genommen wird, und gerade das unübersehbare Schwanken in der Leistung ist charakteristisch, wenn höchste Leistungen verlangt werden.

Bevor wir auf die Untersuchung des Problems: Füllung oder Kontraktilität näher eingehen, wollen wir noch beschreiben, wie sich die Verhältnisse gestalteten, als das Herz zu noch rascherer Tätigkeit gezwungen wurde.

Tabelle 2 zeigt uns die Analyse der Kurve, welche nach 15 Minuten bei gleicher Reizstärke, aber bei durchschnittenen Vagis gewonnen wurde. Die Normalfrequenz stieg von 80 auf 175, während der Reizung schwanken die Herzperioden nur zwischen 0,17 und 0,32, die Irregulaität ist also sehr viel weniger ausgesprochen als früher, die Frequenz (Durchschnittswerte aus 10 Perioden) schwankte zwischen 260 und 300.

Tabelle 2.

19. 10. 1916. Nr. 2. Vorhofflattern bei durchschnittenen Vagis. 218 Pulse.
Frequenz normal 175, dann 260—300.

Vorhergehende Syst. + Diast.	Grösse des vorhergehenden Pulses in Millimetern												
	0	0·5	1	1·5	2	2·5	3	3·5	4	4·5	5	5·5	6	[illegible]
0,17	3·5	—	—	2·5	0·5	—	—	1·5	—	—	—	—	—	–
0,18	2	4·5	—	—	0, 2	—	0·5, 1, 0·5 0·5, 0, 0	1·5, 1	0·5	—	—	—	—	–
0,19	3·5	3	—	3	2·5, 2·5, 3, 3, 4, 1·5	3, 2	—	0 5, 2, 3	2 5, 2	—	—	1	—	–
0,20	—	4·5, 4, 4	5, 4, 3·5	—	4, 4	4, 2·5 4	3·5, 2·5	2, 2·5, 2	1·5, 2, 4, 3, 2·5, 3·5, 3	—	0, 2	2	0, 1	–
0,21	3·5	4, 5·5	4	—	2, 4·5, 3	4, 3, 3	4·5 3·5, 4, 3, 3, 3·5, 2, 2, 3, 4, 2	3, 3, 2·5, 3·5	0·5, 3, 3·5, 3	3·5, 2·5	4, 2, 3·5	2	—	[illegible]
0,22	—	—	—	—	2, 2·5, 2, 3·5, 3·5	2, 4, 4, 3	2, 3·5, 4, 3·5, 3·5	3, 3·5, 3, 4, 3·5, 3	2, 4, 3·5, 4, 3, 2, 2·5, 4·5, 2·5, 2	3, 3·5, 3, 3, 2·5, 3	3·5, 3, 2·5, 2·5, 2·5, 2	3, 3	3	3
0,23	—	—	—	—	5, 5, 4	3, 4, 4, 5, 4·5	4, 4	3, 3·5	4, 3·5, 4, 5	2, 2·5	3	3, 3, 3	3, 3	[illegible]
0,24	—	—	—	5·5	4, 4·5, 4·5	5	4·5, 4, 5, 5	4·5	4, 5·5	5·5 4	4	4	—	–
0,25	6	—	—	6·5	5·5	—	4·5 4·5, 5	4·5, 5·5	4, 5	—	—	—	—	–
0,26	—	—	—	—	5	—	5·5, 5, 6, 5·5	—	5	—	5	—	—	–
0,27	—	—	—	—	—	—	—	—	5·5	—	—	—	—	–
0,28	—	—	—	—	—	6	6	—	—	5·5	—	—	—	–
0,29	—	—	—	—	—	—	6	—	6·5	—	—	—	—	
0,30	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6·5	–
0,31	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	–
0,32	—	—	—	—	—		—	—	—	—	—	6·5	—	–
0,33	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6, 6	–
0,34	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6, 6	–

Rechts unten in der Tabelle sind die vor der Reizung verzeichneten Normalpulse eingetragen (Systole + Diastole = 0,33, 0,34). Sie sind nur um weniges kleiner als bei intakten Vagis (6 statt 6,5 mm), obwohl die Frequenz doppelt so hoch war. Wieder sind nur wenige in der Nähe dieser Pulse verzeichnete Zahlen gleich gross oder um weniges grösser, alle anderen dagegen kleiner. Sie sind auch durchschnittlich kleiner als vor der Vagotomie, was man gut daran erkennen kann, dass sich die meisten der 218 in den Tabellen enthaltenen Zahlen in der Mitte zusammendrängen, also dort, wo auch kleinere Pulse vorhergegangen sind. Immerhin finden sich noch wenig ganz frustrane Schläge, denn die Pulsrubriken 0, 0·5, 1 und 1·5 sind nur schwach beschickt. Auffallend ist aber, wie sehr jetzt die Anzahl der normalgrossen Richtwerte zurücktritt gegenüber den zu kleinen Pulsen. Man kann hier nicht geltend machen, dass auch die Herzperioden um so vieles kürzer geworden seien, und zwar aus folgendem Grunde: Durch die Vagotomie war die Dauer der Systole (vor der Reizung) von 0,27 auf 0,20 Sek. herabgesetzt worden; die in der Tabelle 2 enthaltenen Herzperioden von 0,17, 0,18 und 0,19 zeigen eine noch weitere Verkürzung der Systole während der Vorhofreizung an, wie es mutatis mutandis ja auch vor der Vagotomie der Fall war. Wenn man demnach von der Dauer der gemessenen Herzperioden die mutmassliche Dauer der Systole abzieht, so kann man, ohne einen grossen Fehler befürchten zu müssen, annehmen, dass der Herzperiode 0,28—0,29 vor der Vagotomie eine ungefähr ebenso lange Diastole entsprochen haben dürfte, wie der Herzperiode 0,21 nach der Vagotomie. Man kann also die beiden Tabellen miteinander vergleichen, indem man sie so nebeneinander legt, dass die die Dauer der Normalsystole markierenden dicken Striche in einer Linie liegen. Dann zeigt sich, dass die miteinander korrespondierenden Richtwerte nur um weniges kleiher geworden sind, dass aber in den einander entsprechenden Rubriken viel mehr zu kleine Zahlen stehen als vor der Vagotomie. Man sieht das besonders gut in der Pulsrubrik 4: Dort stehen in Tabelle 1 über dem dicken Strich die Richtwerte 4·5 und 4, in Tabelle 2 neben dem Richtwert 4 noch sechs kleinere Zahlen. Noch deutlicher wird das in den zwei unter dem Strich stehenden Rubriken, während noch weiter nach abwärts, also nach den längeren Diastolen die Unterschiede verschwinden. Andere Pulsrubriken sind weniger gut vergleichbar, weil nach der Vagotomie überhaupt viel weniger grosse Pulse zustande gekommen sind. Man sieht ausserdem, dass in Tabelle 1 die wenigen, unter dem Strich verzeichneten, zu kleinen Zahlen nicht viel hinter den Richtwerten zurückstehen, während in Tabelle 2 grössere Differenzen zutage treten. Man kann also, wenn man die Dauer der Normalsystolen vor und nach Vagotomie zum Ausgangspunkt nimmt, sagen, dass die zu kleinen Werte in der Tabelle 1 heruntergerückt sind, und zwar in Regionen, wo jedenfalls eine längere Diastole anzuehmen ist, als in jenen Teilen der Tabelle 1, in welchen die wenigen zu kleinen Pulse verzeichnet sind. Die zur Verfügung stehende Blutmenge ist also jedenfalls grösser gewesen, als vor der Vagotomie, und zwar um so mehr, als auch die vorangehenden Pulse nicht so gross waren. Es ist also mehr



als wahrscheinlich, dass das vermehrte Auftreten zu kleiner Pulse zurückzuführen ist auf die erhöhte Inanspruchnahme der Kontraktilität durch die infolge der Vagotomie bedeutend erhöhte Schlagfrequenz, welche durch das Zurücktreten der Arrhythmie überdies noch gleichmässiger geworden war.

In dem Bestreben, die schon durch die Vagotomie angebahnte Loslösung der zu kleinen Werte aus den Regionen der kurzen Diastolen und grossen vorangehenden Pulse — in denen immerhin noch ungenügende Füllung geltend gemacht werden konnte — noch weiter zu treiben, suchten wir nach Mitteln, von welchen eine möglichst isolierte Schädigung der Kontraktilität zu erwarten war.

Wir haben da zunächst das Chloroform angewendet, und zwar in der Weise, dass wir nach den eben beschriebenen Pulsaufnahmen einfach die in die künstliche Respiration eingeschaltete Aetherflasche mit einer Aether-Chloroform-Mischung (ääpp) beschickten. Die nächste Folge davon war, dass das Vorhofflattern den kurzen Reiz sehr lange überdauerte; gleichzeitig schien die Herzaktion weniger kräftig geworden zu sein als bei Aethernarkose: Die Grösse der (in die Tabelle 3 nicht aufgenommenen) Normalpulse war auf 4 mm gesunken[1]). Die Frequenz war auf 140 zurückgegangen und schwankte während der Arrhythmie zwischen 230 und 240 (Durchschnittswerte aus je 10 Perioden).

Die Dauer der Systole war um weniges gewachsen (0,22 statt 0,20 Sek.), es kommt aber, wie Tabelle 3 zeigt, im Laufe der Arrhythmie zu keiner so starken weiteren Verkürzung: Während nach der Vagotomie die Dauer der Normalsystole 0,20, die der kürzesten Systole 0,17 Sek. betrug, sehen wir bei Chloroform-Aethernarkose dafür die Werte 0,22 und 0,21. Auch die Arrhythmie hatte abgenommen: In Tabelle 2 schwankt die Dauer der Herzperioden zwischen 0,17 und 0,34, in Tabelle 3 nur zwischen 0,21 und 0,33. Vergleichen wir Tabelle 2 und 3 in bezug auf die Pulsgrösse, so fällt sofort auf, dass die Zahlen in der Tabelle stark nach links gerückt sind, was darauf hinweist, dass jedenfalls eine grössere Anzahl kleinerer Werte in ihr enthalten ist, als in Tabelle 2. Tatsächlich zeigt sich, dass nicht nur die korrespondierenden Richtwerte deutlich kleiner sind, sondern dass sie auch in ihrer Zahl stark zurücktreten gegenüber der bedeutenden Menge zu kleiner Werte. Diese sind ausserdem noch weiter heruntergerückt, wie man besonders in den Pulsrubriken 3·5, 4 und den folgenden sehen kann.

Endlich sei noch hingewiesen auf die besonders grosse Anzahl der nach der Herzperiode 0,25 eingetragenen Werte. Man findet sie insbesondere in den Pulsrubriken 1 und 3 zusammengedrängt. Das beruht darauf, dass während des Vorhofflatterns Alternans aufgetreten war, und zwar von Puls 38—57 und von 64—179. In der ersten Gruppe und in dem ersten Drittel der zweiten Gruppe (bis Puls 95) schwankte die Dauer der Herzperioden zwischen 0,24 und 0,26 Sek., betrug aber meist 0,25 Sek.; von Puls 95 an betrug jede Herzperiode 0,25 Sek., das Herz schlug demnach ganz regelmässig mit einer Frequenz von 240,

1) Die in den unteren Teilen der Tabelle 3 eingetragenen grösseren Zahlen entstammen dem Ende der Kurve bei abklingender Narkosewirkung.

Tabelle 3.

19. 10. 1916. Nr. 5. Vorhofflattern nach Chloroform-Aethernarkose (310 Pulse). Frequenz normal 140, dann 230—240.

Vorhergehende Systole + Diastole	Grösse des vorhergehenden Pulses in Millimetern													
	0	0·5	1	1·5	2	2·5	3	3·5	4	4·5	5	5·5	6, 6·5	7
0,21	0	—	—	2, 2	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,22	0·5, 1,	0·5, 1·5, 1·5,	0·5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,23	0·5, 1	2·5, 0·5	1·5, 1·5	0	0, 0	1, 0·5, 0·5	—	—	—	—	1	—	—	—
0,24	2, 2·5, 3·5, 3, 3	0·5, 0·5, 1·5, >1, 2·5, 0·5, 2, 0·5, 2·5, 0·5, 2, 1	3, 3, 3, 1, 3·5, 4	1	0, 0·5, 0·5, 0·5, 0, 0·5	0, 0·5, 0, 2	0·5, 1·5, 0	1, 1, 0·5, 0, 0	1, 0·5	0·5	0, 0·5	—	>0	0·5
0,25	0·5, 3·5, 4, 2·5, 4, 3, 4	0·5, 2, 3, 3, 3, 3, 3, 3, 3, 3, 3·5 3·5, 4, 3, 3, 3, 2	3, 3·5, 3·5, 3, 3, 3, 2·5, 3, 2·5, 2·5, 2·5, 3, 2, 2·5, 3, 3, 3, 3·5, 3·5, 3·5, 3·5, 3, 3, 3, 3·5, 3, 3, 2,5, 3, 3, 3, 3·5	0·5, 3·5, >2, 2, 2·5, 2·5, 2·5, 1·5, 2·5, 3·5	2, 1·5, 1·5, 2, 2, 2, 2, 2, 2·5, 2·5, 2, 2, 1·5, 2	1, 1, 1, 1, 1, 1·5, 1·5, 1·5, 1·5, 2, 1, 1·5, 1	2, 0, 0·5, 0·5, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 0·5, 0·5, 0·5, 0·5, 0·5, 1, 1, 0·5, 1, 1, 1, 0·5, 0·5, 0·5, 0·5, 1, 1, 1, 0·5, 0·5	1, 1, 0·5, 0·5, 0·5, 0·5, 1, 1, 1, 1, 1, 1, 2	0, 0·5	0	0·5, 0·5	—	0·5, 0·5	—
0,26	4, 4, 4, 4·5 5	3·5, 3·5, 3·5, 3·5, 3·5, 3, 5, 4, 3, 3	2·5, 1·5, 2·5, 3·5, 3·5, 3, 1·5, 3·5	3, 3, 2·5	2, 2·5, 1·5	1·5, 2·5, 0·5, 1	1, 1, 1, 2·5, 2	0·5, 0·5, 2·5, 0·5	0·5, 0	1	0·5, 0	—	0	0
0,27	—	5, 5	4	—	4·5, 4, 3·5	—	3	2	0, 2, 2, 2, 2	1·5	3, 0·5, 2	—	—	—
0,28	—	5, 4·5	—	5	5	—	3·5, 3·5	—	2	—	2	0	—	—
0,29	0	6	—	—	5	4·5	2·5	—	3	—	—	—	—	—
0,30	—	—	—	—	—	—	5	5, 5	—	—	—	—	—	—
0,31	—	—	—	6·5	6, 6	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,32	—	5·5, 7	—	—	—	—	4·5	—	—	—	—	—	—	—
0.33	—	—	—	—	7	—	—	—	—	—	—	—	—	—

wobei die Grösse der Pulse zwischen 0 und 3,5 mit kleinen Schwankungen alternierte. Wir kommen auf den Pulsus alternans noch zurück und wollen nur noch folgendes bemerken. Die nach den kleinen Pulsen (0,5 und 1) auftretenden grossen Pulse reichen in der überwiegenden Mehrzahl nahe an die Richtwerte heran, sind aber immer noch etwas zu klein, sie sind nicht etwa grösser als die Richtwerte.[1]) Dagegen sind die nach den grösseren Pulsen 2,5, 3, 3,5 verzeichneten Zahlen beträchtlich kleiner als die überaus spärlichen Richtwerte. Daraus folgt, dass das Alternieren nicht darin besteht, dass der kleine Puls um ebenso viel hinter dem Mittel zurückbleibt, als der grosse zu gross ist; sondern der grosse Puls ist gar nicht zu gross, er hat ungefähr die Höhe, die ihm nach der Länge der vorausgehenden Herzperiode und der Grösse des vorausgehenden Pulses zukommt, er ist eher noch etwas zu klein. Der kleine Puls aber ist offenbar weitaus zu schwach. Ohne einer ausführlichen Besprechung des Alternans vorgreifen zu wollen, kann man doch sagen, dass die eben besprochenen Tatsachen sehr für die ursächliche Bedeutung der beeinträchtigten Kontraktilität sprechen, welche ja auch sonst in der Tabelle 3 durch die Verkleinerung der Richtwerte und das Ueberwuchern der zu schwachen Pulse ad oculos demonstriert wird. Bei den bekannten Eigenschaften des Chloroforms wird das auch nicht Wunder nehmen.

Wir wollen aber das Auftreten des Alternans in dieser Kurve nicht selbst als Beweis heranziehen, sondern beschränken uns auf den Hinweis, dass die Chloroformnarkose die zu schwachen Schläge in der Tabelle weit heruntergerückt hat. Man braucht nur Tabelle 3 mit Tabelle 1 zu vergleichen, um den Unterschied aufs deutlichste zu sehen. Für dieses massenhafte Auftreten der zu kleinen Zahlen unter dem dicken Strich kann demnach nicht mehr die Kürze der Diastole verantwortlich gemacht werden, sondern nur die durch das Chloroform bedingte Schädigung der Kontraktilität.

Diese haben wir dann in demselben Versuche noch weiter getrieben, indem wir die Narkoseflasche warm stellten, so dass die durchstreichende Luft viel grössere Mengen von Chloroform-Aetherdampf mitführte. Nun war am Herzen schon eine deutlichere Blähung zu sehen. Die Reizung des Herzohres führte zu einer Vorhofstachysystolie von ungefähr 440 Schlägen pro Minute. Die bei der Messung der 150 verzeichneten Kontraktionen gewonnenen Werte sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Eine detaillierte Beschreibung dieser Tabelle ist wohl nicht notwendig. Man sieht, wie weit nun die von den Richtwerten abweichenden Zahlen herunterreichen; dabei fällt besonders in der unteren Hälfte der Tabelle die ungewöhnliche Ungleichmässigkeit der Zahlen auf. Die Richtwerte selbst sind nicht viel kleiner geworden. Mehr noch als Tabelle 3 zeigt demnach Tabelle 4, wie nunmehr bei sichtlich geschädigter Kontraktilität

1) Man könnte bezweifeln, dass die in der Rubrik $\frac{0,25}{0,5,\ 1}$ fett gedruckten Zahlen wirklich die Richtwerte sind. Dass dem aber so ist, kann man daran erkennen, dass sie sich zwanglos in die von oben nach unten ansteigende Reihe der Richtwerte einfügen (Pulsrubrik 0, 0,5, 1). (Vgl. hierzu S. 256ff.)



die zu kleinen Pulse auch nach langen Diastolen und mehr als hinreichender Füllung der Kammern auftreten, deren deutliche Dilatation ja auch die mangelhafte Entleerung anzeigte.

Tabelle 4.

19. 10. 1916. Nr. 6. Vorhofflattern (F etwa 440) nach Chloroformäther (warm) (150 Pulse).

rher-hende stole iastole	Grösse des vorhergehenden Pulses in Millimetern										
	0	0·5	1	1·5	2	2·5	3	3·5	4	4·5	5
—0,25	0·5	0·1	—	2	2	—	—	—	—	0	—
—0,27	1·5, 0	—	0	1, 0	0	0·5, 0·5	—	—	—	—	—
—0,29	3·5, 0·5, 0	—	2, 1, 0	—	2, 1, 2·5	—	2	1	—	—	—
—0,31	—	1, 0·5	0, 0	1·5	2, 0,5	1·5, 0·5, 2·5	1·5, 1·5	0·5, 1, 1	0	1	0·5, 0
—0,33	3, 2·5	—	2, 3, 0·5, 0	0·5	—	1, 2	1, 0·5	1	0·5, 0	—	0
—0,35	3	4, 3	1·5	2·5, 1·5	1·5, 2·5	1·5	—	0·5, 1, 0	1, 1, 0	—	—
—0,37	4·5	—	5, 2·5, 1·5, 0·5	1·5, 1·5, 1	0·5	3, 1·5	2, 1·5, 0·5	—	1	—	2
—0,39	5, 3·5	2·5, 2·5, 2·5	4	2·5, 2·5	—	—	3·5, 4	—	—	—	—
—0,41	3·5, 3	—	4	—	1	2·5	—	—	3·5	—	—
—0,43	—	3	2·5	3·2	1	2·5, 2	3·5	4·5, 1·5	—	—	3·5
—0,45	4	5, 4, 3	5	2	3·5	—	1	2	2·5	—	—
—0,47	3·5, 3·5	—	4	—	1·5, 1·5	2·5	—	—	—	—	—
—0,49	—	5	—	1·5	1	—	—	—	—	1·5	—
—0,51	—	4, 3	—	3, 2	—	4	—	—	—	—	—
—0,53	—	—	2, 2·5	2·5	—	3·5	—	—	—	—	—
—0,55	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—0,57	—	3	—	—	—	3	—	—	—	—	—
—0,59	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—0,61	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—0,63	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—

Fassen wir nun die Ergebnisse dieses Versuches kurz zusammen, so kann man sagen, dass die bei erhaltenen Vagis gewonnene Tabelle 1 im grossen und ganzen mit der Korteweg'schen Regel übereinstimmt, nach welcher die Grösse der einzelnen Pulse von der Länge der vorhergehenden Diastole und von der Grösse des vorhergehenden Pulses abhängt. Nach der Vagotomie (Tabelle 2) zeigen sich schon viele, wenn auch nicht sehr bedeutende Abweichungen von den der Regel entsprechenden Richtwerten. Dagegen tritt nach Chloroformnarkose (Tabelle 3 und besonders Tabelle 4) die Regel ganz in den Hintergrund, die viel zu kleinen Pulse überwiegen bei weitem.

Fig. 1a—d (Taf. XIX) stammt aus demselben Versuche. Die bei erhaltenen Vagis gewonnene Kurve 1a zeigt eine hochgradige Arrhythmie, aber am Pulsbilde kann man sehen, dass im grossen und ganzen den hohen Pulsen eine viel längere Diastole vorhergeht als den niedrigeren. Das ist in Fig. 1b, wo nach Vagotomie die Frequenz viel höher, die Arrhythmie viel weniger ausgesprochen ist, schon nicht mehr der Fall; man findet unschwer einzelne Stellen, wo die Höhe des Pulses in der Länge der vorhergehenden Diastole offenbar keine Erklärung findet. Fig. 1c zeigt den ausgesprochenen Alternans nach Chloroformnarkose (s. Tabelle 3) bei regelmässiger Schlagfolge (F. 240); Fig. 1d lässt in ihrem ersten Teil noch den Alternans erkennen, in ihrem weiteren Verlauf zeigt die Kurve



die für die Arrhythmia perpetua charakteristische Regellosigkeit der Pulshöhen in ihrer Beziehung zu den vorangehenden Intervallen. An dieser Kurve sieht man auch, wie wenig die geringen Schwankungen des diastolischen Aortendruckes geeignet sind, den Wechsel in der Pulsgrösse zu erklären.

Ein anderes, vielleicht naturgemässeres Mittel, um die Kontraktilität des Herzens zu schädigen, besteht in der Durchschneidung der Accelerantes. Wenn man das Herz dem Einflusse der fördernden Nerven entzieht, sieht man nach verschieden langer Zeit charakteristische Veränderungen in der Herzaktion eintreten: Die Frequenz nimmt ab, die Kontraktionen werden oberflächlicher und können dann in diesem abgeschwächten Masse lange unverändert bleiben. Die Abnahme der Kontraktilität ist in solchen Fällen augenscheinlich und wird besonders deutlich gemacht durch die mächtige Belebung, welche die Herzaktion erfährt, wenn man die durchschnittenen Accelerantes auch nur mit schwachem Strom reizt. Andererseits zeigt auch die direkte Inspektion, dass das Herz nach der Durchschneidung der fördernden Nerven grösser geworden ist und auch am Ende der Systole mehr Blut enthält als bei intakten Herznerven. Auch das wird klar demonstriert durch die unverkennbare Verkleinerung, welche das rascher und kräftiger schlagende Herz bei der Acceleransreizung aufweist. Ein durch Acceleransdurchschneidung vergrössertes Herz enthält also jedenfalls auch nach ganz kurzen Diastolen genug Blut, um einen grossen Puls in der Aorta hervorzurufen, dagegen ist die Schädigung seiner Kontraktilität offenbar·

Tabelle 5.

29. 1. 1917. Nr. 2. Vorhofreizung bei intakten Vagis (180 Pulse). Frequenz normal 207, dann 280—382 (anfangs am höchsten).

Dauer der vorhergehenden Systole + Diastole	Grösse des vorhergehenden Pulses in Millimetern										
	0	0·5	1	1·5	2	2·5	3	3·5	4	4·5	5
0,14	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,15	0, 0, 2, 0, 0, 1·5, 2·5, 0·5	0	—	—	0, 0	—	—	—	—	—	—
0,16	0, 3, 0, 0, 0, 1·5, 2, 0, 0·5, 1·5, 0, 0, 2·5, 0, 3·5	0·5	—	0	0, 0	—	—	0	—	—	—
0,17	3·5, 2, 0, 0·5, 0·5, 0, 0, 2	0, 1·5, 1·5	—	0	0, 0	0, 0	0	—	—	—	—
0,18	2·5, 4·5, 1·5, 2, 0·5, 3, 3·5, 1·5, 2·5	0, 3·5, 1·5	—	3·5, 1·5	0·5	—	0	0, 0	0	0, 0	—
0,19	3, 3, 2, 4, 2·5	5, 3	0·5	2, 2·5, 2·5, 0	0, 1·5, 0, 2, 2·5, 2·5	2, 1·5, 0·5 0·5	0·5, 0	1·5	0, 0	0, 0	0, 1·5, 0
0,20	3, 5	5, 4·5, 2·5	2·5	2, 3, 3, 2·5, 3·5	1·5, 2, 2, 2, 2	2·5, 2, 2, 2·5, 2·5, 2	1, 2, 0, 0, 2	2	—	0	0, 0·5
0,21	4	—	—	5	2·5, 2	0·5, 3	2, 2	1·5, 0·5	0	—	1
0,22	4, 4·5, 5	—	—	—	—	—	—	3	3	—	1·5
0,23	5	5·5	—	5	—	—	—	—	—	—	2·5
0,24	4·5	—	—	—	—	4	3·5	—	2·5	—	—
0,25	—	—	—	—	4·5	4	—	—	—	—	—
0,26	—	—	—	5	5, 4·5	—	—	—	—	3·5	—
0,27	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,28	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,29	—	—	—	—	—	—	—	—	4	—	—
0,30	—	—	—	—	—	5·5	—	—	—	—	—
0,32	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5
0,34	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5	—
0,39	—	—	—	—	—	—	—	—	4·5	—	—

Wie ein Herz vor und nach Acceleransdurchschneidung sich während des Vorhofflimmerns verhält, soll durch die Tabellen 5 und 6 gezeigt werden, welche die an einem 14 kg schweren Hunde gewonnenen Ergebnisse darstellen. Das Herz schlug, obwohl die Vagi erhalten waren, mit der abnorm hohen Frequenz von 207, während der Vorhofsreizung sogar mit der Frequenz 280—382 (Durchschnitt aus je 10 Pulsen), wobei der gleich im Beginne der Reizung erzielte Wert der höchste war. Tabelle 5 zeigt nun folgendes: Die Dauer der Systole der Normalschläge betrug 0,20 Sek., sie wurde aber während des Flimmerns der Vorhöfe bis auf 0,14 Sek. verkürzt. Die Grösse der Normalpulse ist wieder rechts unten ersichtlich; im übrigen zeigt sich, dass die miteinander übereinstimmenden Richtwerte nicht sehr zahlreich sind, die zum Teil weit unter ihnen stehenden Zahlen dagegen, wenigstens über dem dicken Strich, überwiegen. Das hängt gewiss mit der ungewöhnlich hohen Schlagfrequenz zusammen; demgemäss wäre diese Tabelle 5 mit der nach der Vagotomie im vorigen Versuche gewonnenen Tabelle 2 in Parallele zu setzen. Unter dem Strich stimmen die Werte besser zusammen und sogar nach den grösseren Pulsen überwiegen die Richtwerte.

Tabelle 6.

29. 1. 1917. Nr. 5. Vorhofreizung $4^1/_2$ Minuten nach Durchschneidung der Accelerantes. (112 Pulse). Frequenz normal 105, dann 180—220.

Vorhergehende Systole + Diastole	Grösse des vorhergehenden Pulses in Millimetern												
	0	0·5	1	1·5	2	2·5	3	3·5	4	4·5	5	5·5	6
0,21	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,22	0, 0, 0, 0, 0, 1·5	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—	—	—
0,23	0, 0, 0, 2, 0, 0, 3	0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,24	0·5, 0, 0	—	—	0	0	0	0, 0	0, 0	—	—	—	—	—
0,25	0, 0, 1·5, 3, 2·5, 0, 0, 1·5	0	—	0	0	0	—	—	0	—	—	0	—
0,26	0, 3·5, 0, 2·5, 2·5, 1·5	—	—	0	0	0, 0	—	0	—	—	0, 0	0	—
0,27	0·5, 3, 3·5, 2·5, 0	—	—	0	—	—	0, 0	—	—	—	—	—	—
0,28	0	—	—	—	0	0	—	—	0, 0	—	—	—	—
0,29	2·5, 2, 2, 0	—	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—
0,30	—	—	—	—	—	—	—	—	0	0, 0	0	—	—
0,31—0,32	1·5, 3·5, 3, 0·5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,33—0,34	—	—	—	3	—	—	—	—	—	—	—	—	0
0,35—0,36	4·5, 3·5, 3	2·5	—	—	—	—	0	—	—	—	0	—	—
0,37—0,38	4, 4, 4	—	—	—	—	—	—	—	0	—	—	0	—
0,39—0,40	5, 4	—	—	—	—	—	—	—	—	0	—	—	—
0,41—0,42	5·5, 4·5, 5·5, 5·5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,43—0,44	5, 4·5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,45—0,46	5·5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,47—0,48	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—	—	—	—
0,49—0,50	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,56—0,57	—	—	—	—	2	—	—	—	2	—	—	—	—
0,59	—	—	—	—	—	—	4·5	—	—	—	—	—	—
0,62	4	—	—	—	—	—	—	—	—	3·5	—	—	—
0,70	6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Zunächst wurden die Vagi durch Atropin sicher ausgeschaltet.

Dieses Herz zeigte nun unmittelbar nach der Durchschneidung der Accelerantes deutliche Ausfallserscheinungen. Schon nach $4^1/_2$ Minuten war die Frequenz auf 105 zurückgegangen, sie erreichte während des Vorhofflimmerns nur mehr eine Höhe von 180—220; die Arrhythmie ist nun viel deutlicher ausgesprochen, wie aus den in Tabelle 6 verzeichneten Herzperioden ersichtlich ist. Die Dauer der Systole war bei den Normalschlägen von 0,20 auf 0,26 Sek. gewachsen und auch die Verkürzung während des Vorhofflimmerns erreichte nur 0,21, also bei weitem keinen so hohen Grad wie vor der Acceleransdurchschneidung. Alle diese Tatsachen hätten nun erwarten lassen, dass das Herz jetzt viel weniger in Anspruch genommen worden wäre und demnach kräftiger hätte arbeiten können als vorher. Dagegen zeigt aber Tabelle 6 vor allem das bedeutende Ueberwiegen der ganz frustranen Schläge (Puls 0), und zwar über dem Strich nicht nur nach den grossen Pulsen, sondern auch dann, wenn ein ganz frustraner Schlag vorhergegangen war, unter dem grossen Strich vorwiegend nach den grösseren Pulsen, aber in Regionen, wo jedenfalls eine Diastole von beträchtlicher Länge vorausgegangen sein musste.

Wenn wir uns daher fragen, warum dieses Herz nach der Acceleransdurchschneidung trotz sicher ausreichender Füllung auch nach mittelmässigen Pulsen kein genügendes Schlagvolumen zu fördern vermochte, so kann der Grund nur in dem Ausfalle des Acceleranstonus und der dadurch bedingten Beeinträchtigung der Kontraktilität gelegen sein.

Andere Versuche mit Acceleransdurchschneidung haben ein ähnliches Resultat ergeben, ebenso Experimente, in welchen wir, von anderen Gesichtspunkten ausgehend, mit Formol getränkte Wattebäuschchen am Herzohr-Cavawinkel applizierten; in diesen Versuchen blieb die Schädigung nicht lokalisiert, denn bald trat eine merkliche Dilatation der Kammern ein, welche wahrscheinlich auf die Wirkung der Formoldämpfe zurückzuführen war. Versuche, das Myokard durch intravenöse Chinininjektion oder durch Ligatur des ramus descendens der linken Koronararterie zu schädigen, ergaben weniger überzeugende Korteweg'sche Tabellen, weil die bedeutende Herabsetzung der Schlagfrequenz (auf die Hälfte und mehr) die Beeinträchtigung der Kontraktilität zu kompensieren scheint. Von der Reproduktion und Besprechung der betreffenden Tabellen nach Korteweg glauben wir absehen zu können.

Wir wollen aber aus den bisher angeführten Tatsachen folgenden Schluss ziehen: Die beim Vorhofflimmern nach kurzen Diastolen und grossen vorhergegangenen Pulsen auftretenden kleinen Pulse sind nur zum Teil auf ungenügende Füllung der Herzkammern zurückzuführen. Eine bisher sicher unterschätzte Rolle spielt der Umstand, dass nach einer kurzen Diastole und nach einem vorhergehenden kräftigen Schlage die Kontraktilität des Herzmuskels noch nicht so weit wiederhergestellt ist, um ihn wieder einen kräftigen Schlag ausführen zu lassen. Der Beweis wurde durch den Nachweis erbracht, dass nach



einer weiteren Beeinträchtigung der Kontraktilität diese schwachen Herzschläge auch nach viel längeren Diastolen auftreten, welche den Einwand einer zu geringen Füllung nicht mehr zulassen.

Es soll natürlich nicht geleugnet werden, dass auch die im Beginne der Systole bestehende Füllung der Herzkammern einen grossen Einfluss auf die Höhe der erzeugten Pulswelle hat, was ja kaum bewiesen zu werden braucht. Immerhin mögen noch folgende Tatsachen angeführt werden, welche in diesem Sinne sprechen.

Wir haben schon oben erwähnt, dass beim Vorhofflimmern mit einer fast von Schlag zu Schlag wechselnden Dauer der Kammersystole gerechnet werden muss. Es fragt sich nun: Besteht eine Beziehung zwischen der Länge der Kammerkontraktion und der Höhe der durch dieselbe erzeugten Pulswelle? Korteweg[1]) fand, dass bei einem Fall von Mitralstenose die Dauer der Systole zwischen 0,32 und 0,42 Sek. schwankte und dass im allgemeinen die längeren Systolen die grösseren Pulse im Gefolge hatten. Später (S. 52) wiederholt er dies und fügt hinzu, dass die Austreibung beim kleineren Puls weniger lang dauere; er schliesst daraus, dass die Kleinheit des Pulses nach kurzer Diastole nur auf der geringen Füllung der Kammer beruhe, ein Schluss, mit dem wir uns später noch befassen werden.

Dass die Grösse des Pulses nicht ausschliesslich durch die Dauer der Kammerkontraktion bestimmt wird, lässt sich gut an dem bereits eingangs (S. 254) erwähnten Versuche zeigen, in welchem durch die Anwendung der lokalisierten Ableitung nach Garten-Clement die Messung der Dauer der Kammersystole ermöglicht wurde. Die so gewonnenen Zahlen sind in Tabelle 7 nach Korteweg zusammengestellt, nur mit dem Unterschiede, dass sie nicht nach der Dauer der vorhergehenden Herzperiode, sondern nach der Länge der Kammersystole geordnet sind. Da zeigt sich nun, wenn wir von kleinen Unterschieden, z.B. in der Pulsrubrik 0 absehen, dass die Dauer der Systole für die Grösse des Pulses dann kaum von wesentlichem Belange ist, wenn die vorhergehende Systole

Tabelle 7.

Dauer der vorhergehenden Systole	Grösse des vorhergehenden Pulses in Millimetern											
	0	0·5	1	1·5	2	2·5	3	3·5	4	4·5	5, 5·5	6, 6·5
0,34	5	—	—	—	—	—	0	—	—	—	—	—
0,35	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0	—
0,36	3, 4, 4	3	—	—	—	0	—	—	0	0, 3	0, 0	—
0,37	4, 3, 5	—	—	—	—	—	—	0·5	0	—	—	—
0,38	4·5	—	—	—	3	—	2·5, 2, 5	—	0	—	0, 0, 0	0
0,39	5, 4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,40	6·5, 6·5	—	—	—	—	—	0	—	4·5	—	—	—
0,41	—	—	—	—	—	—	4	—	5	—	—	—
0,42	5·5	—	—	—	—	—	—	—	3	—	3·5	—
0,43	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,44	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,45	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,46	—	—	—	—	—	—	—	—	4	—	—	—

1) l. c. S. 23.



fast oder fast ganz frustran war, dass aber eine kurze Systole nach kräftigeren Schlägen nicht imstande ist, einen Puls hervorzurufen. Bei den längeren Systolen spielt wieder, ganz so wie in den gewöhnlichen Korteweg'schen Tabellen nach längeren Herzperioden, die Grösse des vorhergehenden Pulses keine grosse Rolle mehr. Einzelne Werte fallen aber stark aus der Reihe heraus: So sehen wir, dass die Systole 0,36 nach Puls 4·5 einmal keinen Puls und das anderemal einen von 3 mm Höhe hervorruft. Die Erklärung liegt darin, dass dem Puls 0 eine Diastole von 0,04 Sek., dem Puls 3 eine solche von 0,12 Sek. Dauer voranging. Ebenso sind bei Systole 0,38 und Puls 3 die Werte 2·5, 2 und 5 eingetragen. Auch diese Differenz erklärt sich aus der Länge der vorhergehenden Diastole: 0,12 und 0,09 für die Pulse 2·5 und 2, 0,30 Sek. für den Puls 5. Dem in derselben Pulsrubrik bei Systole 0,40 verzeichneten, ganz herausfallenden Wert 0 entspricht die vorhergehende Diastole 0.

Darauf folgt also, dass gleich lange Systolen nach gleich kräftigen Schlägen eine um so höhere Pulswelle erzeugen, je länger die vorhergehende Diastole, je besser also die Füllung des Herzens war.

Damit ist schon gesagt, dass gleich lange Systolen nach verschieden langen Diastolen zustande kommen können und es fragt sich nun, wovon hängt die Dauer der Systole ab und warum wechselt sie überhaupt bei der Arrhythmia perpetua?

Prüfen wir zunächst an demselben Material die Beziehungen zwischen der Dauer der Diastole und der Länge der darauffolgenden Systole. Die entsprechenden Werte[1]) sind in Tabelle 8 zusammengestellt. Man sieht, wie im allgemeinen die Länge der Systole mit der Dauer der vorhergehenden Diastole zunimmt, dass aber auch nach gleich langen Diastolen Systolen von verschiedener Dauer zustande kommen können. Die ganz kurzen Systolen (0,34, 0,35) findet man aber nach den längeren Diastolen nicht mehr, sondern nur nach Diastole 0.

Tabelle 8.

Dauer der Systole	0	0,02	0,04	0,06	0,07	0,08	0,09	0,10	0,11	0,12	0,13	0,15	0,17	0,20	0,22	0,30	0,32	0,34	0,38	0,48	0,7[illegible]	
0,46	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
0,45	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
0,44	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,43	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,42	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	×	×	—	—
0,41	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	×	—	×	—	—	—	×	—	—	—	—
0,40	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	×	—	×	—	—	—	—	—
0,39	—	—	—	—	—	—	—	×	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,38	×××	—	×	—	—	—	××	—	—	×	×	—	×	—	—	×	—	—	—	—	—	—
0,37	×××	×	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,36	××××	×	×	×	×	×	—	—	—	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,35	×	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,34	××	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Länge der vorhergehenden Diastole.

1) Jedem einzelnen Wert entspricht ein ×.



Die Dauer der Diastole hat also einen unverkennbaren Einfluss auf die Länge der folgenden Kammerkontraktion und wir müssen nun nach einer Erklärung dieses Zusammenhanges suchen. Korteweg scheint die Vorstellung zu haben, dass die geringe Kammerfüllung nach kurzer Diastole das Wesentliche sei: Wenn wenig Blut in der Kammer ist und daher nur ein kleines Schlagvolumen gefördert werden kann, ist das Herz auch mit der Austreibung dieser geringeren Menge früher fertig und daher wird die Systole abgekürzt. Korteweg denkt also an den Zusammenhang: Kurze Diastole — geringe Füllung — kurze Austreibungsperiode — kurze Systole — kleiner Puls.

Wir können aber dieser Ansicht nicht beistimmen. Es lässt sich leicht durch Kompression der Cava inferior zeigen, dass — bei unveränderter Schlagfolge — die Dauer der Systole nicht abnimmt, obwohl die Blutzufuhr zum Herzen so weit herabgesetzt wird, dass der Druck in den Arterien stark absinkt und die Pulse bedeutend kleiner werden. Ebenso bleibt, wenn nur Frequenzänderungen verhindert werden, die Dauer der Systole unverändert, wenn man die Füllung des Herzens durch intravenöse Infusion körperwarmer Kochsalzlösung selbst bedeutend erhöht. Auch Straub[1]), welcher mit exakten Methoden Druckkurve, Tachogramm und Volumkurve der Ventrikel des Katzenherzens aufgenommen hat, findet, dass wechselnder venöser Zufluss bei konstanter Frequenz und konstantem arteriellen Widerstand wohl die Steilheit des Druckanstieges, bezw. die Schnelligkeit der Verkleinerung des Herzens beeinflusst, aber nicht die Dauer der Systole. „Die zeitliche Lage der beiden Minima des Tachogramms wird mit dem Wechsel der Grösse des Schlagvolums nicht erkennbar geändert, wie auch die ganze Dauer der Austreibungszeit mit steigendem Schlagvolum nur um minimale Werte zunimmt."

Man kann die Verkürzung der Systolen auch nicht damit erklären, dass mit dem Eintritt des Vorhofflimmerns die durchschnittliche Schlagfrequenz ansteigt und mit einer höheren Frequenz naturgemäss eine kürzere Systole verbunden sei. Denn abgesehen davon, dass bei einfachen Frequenzsteigerungen doch immer noch eine Diastole übrig bleibt, während hier bei den kürzesten Herzperioden die Diastole gleich Null ist — bildet die Verkürzung der Systole bei Frequenzsteigerung nur einen Teil nebeneinander ablaufender, gleichsinniger Vorgänge, welche sich in beschleunigter Reizbildung, schnellerer Reizleitung und erhöhter Kontraktilität dokumentieren.

Beim Vorhofflimmern liegen aber die Dinge anders: Die in rhythmischen Intervallen mit genügend langer Diastole regelmässig, gewissermassen ahnungslos schlagenden Kammern werden plötzlich von einem Hagel von Reizen überschüttet, welche von den flimmernden Vorhöfen ausgehen. Die Zahl dieser Reize kann nach den Untersuchungen von Rothberger und Winterberg[2]) beim Vorhofflimmern 3000—3500 pro

1) Straub, Das Tachogramm der Herzkammerbasis. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1915. Bd. 118. S. 214.

2) Rothberger und Winterberg, Ueber Vorhofflimmern und Vorhofflattern. Pflüger's Arch. 1914. Bd. 160. S. 42.

Minute betragen, beim Vorhofflattern werden niedrigere Werte gefunden; bei Frequenzen um 400 herum kann man die einzelnen Vorhofzacken schon deutlich unterscheiden (Vorhofstachysystolie). Als wirksames Filter gegenüber diesen massenhaft herabkommenden Erregungen funktioniert zunächst der Tawara'sche Knoten, und zwar insbesondere dann, wenn die intakten Vagi eine tonische Hemmung ausüben. Die Arhythmie, bezüglich deren Zustandekommen auf die oben zitierte Publikation verwiesen sei, ist bei intakten Vagis viel ausgesprochener als nach der Ausschaltung der Hemmungsnerven, wie auch aus dem Vergleich unserer Tabellen 1 und 2 hervorgeht. Der nach der Vagotomie allein zur Geltung kommende Acceleranstonus bewirkt, dass nun viel mehr Reize in regelmässigerer Folge durch das ungehemmte Leitungssystem passieren. Werden nun auch die Accelerantes durchschnitten, so nimmt, wie ein Vergleich unserer Tabelle 5 und 6 zeigt, die durchschnittliche Frequenz ab, während die Arrhythmie wieder bedeutend ausgesprochener wird.

Wenn nun aber auch der Tawara'sche Knoten viele Reize von den Kammern abhält, so müssen wir doch annehmen, dass zahlreiche Erregungen passieren und nur deshalb nicht wirken, weil sie noch in die refraktäre Phase der Kammern fallen. Wenn dann ein Reiz unmittelbar nach dem Ende dieser Phase wirksam wird, so wird diese nach der Diastole 0 entstehende Systole kürzer sein als eine normale, weil die Kontraktilität am Ende der refraktären Phase nicht auf der Höhe ist. Das hat also, wie wir sehen, mit der Füllung des Herzens, mit der im Beginn dieser vorzeitigen Systole in den Kammern befindlichen Blutmenge nichts zu tun. Die hier geltenden Gesetze hat F. B. Hofmann[1]) am herausgeschnittenen Froschherzen studiert: Die Höhe und Dauer der Kontraktion — die Leistungsfähigkeit (Kontraktilität) — ist abhängig von der Länge des Intervalls nach der vorhergehenden Erregung. Je früher also eine zweite Kontraktion nach der ersten einsetzt, um so kleiner und kürzer ist sie. Bei längeren Reizintervallen wächst die Grösse der Kontraktion bis zu einer gewissen oberen Zeitgrenze, dem „Optimum des Reizintervalls"; darüber hinaus nimmt sie wieder ab. Aehnliches hat Samojloff[2]) gefunden: Wenn am stillstehenden Herzen nach dem Ablauf einer künstlich hervorgerufenen Kontraktion sofort ein zweiter Reiz nachgeschickt wird, so vollzieht sich der Verlauf der zweiten elektrischen Schwankung in kürzerer Zeit als der der ersten. Auf diese Weise kann man durch immer weitere Verkürzung der wirksamen Reizfrequenz einschleichend zu hohen Schlagfrequenzen gelangen. Wir haben die Beziehungen zwischen der Dauer der Diastole und der Länge der darauffolgenden Systole schon oben in Tabelle VIII dargestellt; es ist aber interessant, die ersten gewonnenen Werte so zusammenzustellen, wie sie aufeinander folgen:

1) F. B. Hofmann, Pflüger's Arch. 1901. Bd. 84. S. 130, siehe auch Nagel's Handbuch d. Phys. Bd. I. S. 245.

2) Samojloff, Pflüger's Arch. 1910. Bd. 135. S. 417.



Nr.	Dauer der vorhergehenden Diastole	Länge der Systole	Nr.	Dauer der vorhergehenden Diastole	Länge der Systole
1	0,73	0,46	9	0	0,34
2	0,49	0,42	10	0,11	0,39
3	0	0,40	11	0,15	0,41
4	0	0,37	12	0,04	0,37
5	0	0,37	13	0,07	0,36
6	0	0,34	14	0,12	0,38
7	0,09	0,38	15	0,02	0,36
8	0	0,36	16	0,10	0,39

Man sieht, wie nach den im Beginn der Vorhofreizung gehäuften Null-Diastolen, die Dauer der Systole immer mehr verkürzt wird, um sich dann nach längeren Diastolen wieder mehr oder weniger dem Normalwerte zu nähern. Dass die Dauer der Diastole und die Länge der folgenden Systole einander nicht einfach proportional sind, war schon aus Tabelle 8 zu ersehen; nicht unerhebliche Differenzen ergeben sich besonders in den späteren Stadien des Vorhofflimmerns. Es scheint, als ob das in seiner Ruhe gewissermassen überrumpelte Reizleitungssystem anfangs besonders viele Erregungen durchliesse; wenigstens haben wir oft gesehen, dass die nach Eintritt des Vorhofflimmerns schwankende Kammerfrequenz gleich im Beginn den höchsten Wert aufwies (s. Tab. 1 u. 5). Das Leitungssystem scheint dann seine Leistung rasch zu vermindern, so dass auch weniger Gelegenheit zur Entstehung stark verkürzter Systolen gegeben ist.

Das ist auch aus Fig. 2 (Taf. XX) gut zu ersehen. Bei dem $17^1/_2$ kg schweren Hunde waren die Accelerantes und der rechte Vagus intakt, der linke durchschnitten; mit schwacher faradischer Reizung des Herzohres wurde Vorhofflattern herbeigeführt, welches sich auch an den in Fig. 2 eingestreuten Vorhofzacken erkennen lässt. Fig. 2a zeigt zunächst fünf Normalperioden, deren Länge 0,43—0,44 Sek. beträgt; der schon nach einem Intervall von 0,40 Sek. eintretende fünfte Schlag (oben mit 4 bezeichnet) ist, wie auch aus der anders geformten Vorhofzacke hervorgeht, als aurikuläre Extrasystole aufzufassen. Die Dauer der Systole beträgt so wie bei den Normalschlägen 0,28 Sek. Unmittelbar nach dem Ablauf der refraktären Phase der aurikulären Extrasystole, also nach dem Intervall 0,28 wird das Herz wieder zur Kontraktion gebracht, wodurch die Dauer der Systole auf 0,20 Sek. verkürzt wird; so geht es nun ohne grosse Variationen weiter, so dass im ganzen eine ziemlich regelmässige Reihe von 14 tachykardischen Schlägen entsteht; das Reizleitungssystem funktioniert (vielleicht infolge der Durchschneidung des linken Vagus) so gut, „dass bei den zahlreichen Flimmerbewegungen der Vorhöfe, immer wenn die Kammern ihre refraktäre Zeit beendet haben, auch ein Reiz zur Stelle ist“ [A. Hoffmann[1])]. Da die in diesem Falle stark gekürzten refraktären Phasen annähernd gleich lang sind, resultiert in der Tat, wie dies Hoffmann postuliert hat, ein fast regelmässiger Herzschlag. Erst vor der

1) A. Hoffmann, Die Elektrographie als Untersuchungsmethode usw. Wiesbaden 1914. S. 200.



Systole 19 zeigt sich, offenbar infolge der Ermüdung des Leitungssystems, eine längere Diastole und von da ab wird die Arrhythmie ausgesprochener, tachykardische Schläge in der früheren Frequenz treten nur mehr in kleineren Gruppen auf. Die aus derselben Kurve stammende Fig. 2b zeigt, dass später die Herzperioden durchschnittlich länger sind als in Fig. 2a, die Frequenz der Kammern also geringer. Das Pulsbild zeigt in Fig. 2a das charakteristische Bild der Arrhythmia perpetua: Mehr oder weniger frustrane Kammersystolen, kleine Pulse nach längeren, grössere nach kürzeren Intervallen, Fig. 2b aber zeigt bei geringerer Frequenz trotz bestehender Arrhythmie ein weitaus regelmässigeres Aussehen. Man hat geradezu den Eindruck, als ob in dieser zweiten Kurve das weniger gut funktionierende Leitungssystem die Kontraktilität der Kammern vor einer allzu weitgehenden Inanspruchnahme geschützt hätte.

Nach diesen Befunden müsste man also folgenden Zusammenhang zwischen der Länge einer Diastole und der Grösse des darauffolgenden Pulses annehmen: Kurze Diastole — daher unvollkommen wiederhergestellte Kontraktilität — kurze Systole — kleiner Puls. Die Systole ist also nicht deswegen kurz, weil die Kammer zu wenig gefüllt ist, sondern der Puls wird klein, weil er durch eine zu kurze und zu schwache Systole hervorgerufen wird. Wir wollen aber wieder ausdrücklich betonen, dass wir die Bedeutung der in demselben Sinne wirkenden wechselnden Füllung der Kammern keineswegs verkennen, aber sie erklärt nicht alles und kommt nicht ausschliesslich in Betracht.

Auch die von Korteweg betonte Bedeutung der Grösse des vorhergehenden Pulses muss nicht auf der herabgesetzten Füllung allein beruhen, denn es ist klar, dass eine kräftige Systole die Kontraktilität so in Anspruch nehmen kann, dass sie nach einem gleich langen Intervall nicht die frühere Höhe erreicht — und umgekehrt.

Bei einem ganz gesunden Herzen wird eine so weitgehende Inanspruchnahme des Kontraktionsvermögens sehr kurze Reizintervalle zur Voraussetzung haben; daher findet man in unserer Tabelle 1 die aus der Reihe herausfallenden, zu kleinen Pulse vorwiegend nach den kürzesten Herzperioden und nach den grösseren Pulsen. Wenn die Hemmungsnerven ausgeschaltet werden, so reicht doch der positiv inotrope Effekt der nun allein wirksamen Accelerantes nicht aus, um die Schädigung der Kontraktilität wettzumachen, welche durch die zahlreichen, nun hemmungslos das Leitungssystem passierenden Reize verursacht wird. Daher sehen wir in Tabelle 2 und 5[1]) die kleinen Pulse schon weiter herunterreichen. Wird das Myokard ausserdem geschädigt — Chloroform, Acceleransdurchschneidung, Erkrankung beim Menschen — so kann die Retablierung des Kontraktionsvermögens so verzögert werden, dass nun auch nach sonst genügend langen Diastolen nunmehr zu schwache Kontraktionen erfolgen (s. Tabelle 3, 4 und 6).

Unerklärt blieb vorderhand, warum die unter denselben Bedingungen gewonnenen Zahlen so ungleich sein können. Warum findet man in einer

1) Tabelle 5 zeigt abnorm hohe Schlagzahl trotz intakter Vagi.

und derselben Rubrik die zu kleinen Werte neben den Richtwerten? Das konnte die Hypothese Korteweg's nicht erklären. Nach unserer Ansicht aber hat es nichts Sonderbares, dass sich in einer fast ad maximum in Anspruch genommenen Funktion unübersehbare, scheinbar ganz unmotivierte Schwankungen ergeben, ganz so wie sie Bowditch[1]) und Trendelenburg[2]) bei normalen Erregbarkeitsverhältnissen des Herzmuskels und eben noch hinreichenden Reizen fanden und wie man sie an der Funktion der Reizüberleitung bei Leitungsstörungen, aber auch bei normaler Leitung und flimmernden Vorhöfen sehen kann[3]).

Es erhebt sich nun die Frage, ob die eben beschriebene Schädigung der Kontraktilität die ganze Herzmuskulatur gleichmässig betrifft oder nur teilweise. Unterscheiden sich die zu schwachen Systolen irgendwie — vielleicht in der Form ihres Elektrogramms — von den normal starken Kontraktionen? Das ist in der Tat oft, wenn auch nicht immer, der Fall.

Als Beispiel diene Fig. 3 (Taf. XX). Bei dem $16^1/_2$ kg schweren Schäferhunde wurde 20 Min. nach der Durchschneidung beider Accelerantes durch Faradisation des Herzohres eine Vorhofstachystolie von der Frequenz 500 erzeugt. Die Kurve lässt an mehreren Stellen die rasch aufeinanderfolgenden Vorhofzacken gut erkennen. Die von den 62 Pulsen der ganzen Kurve hergestellte Korteweg'sche Tabelle zeigt, dass von den in Fig. 3 reproduzierten Systolen 19—37 die Schläge 19, 22, 25, 27, 30, 33 und 36 zu kleine Pulse ergeben. Die übrigen entsprechen den Richtwerten. In Fig. 3 zeigen nun die Kammerelektrogramme verschieden hohe R-Zacken (über die Nachschwankungen kann man infolge der hineinspielenden Vorhofzacken nichts aussagen); am kleinsten sind sie bei den Systolen 22, 27, 30 und 33, welche wie die Tabelle ergab, zu kleine Pulse erzeugen. Die übrigen zu schwachen Systolen 19, 25 und 36 unterscheiden sich bezüglich der Höhe ihrer R-Zacken nicht wesentlich von den normal starken Systolen. Dabei ist aber zu bedenken, dass die Höhe der R-Zacke in dieser Kurve auch durch eine Superposition mit einer gerade gleichzeitig erfolgenden Vorhofzacke beeinflusst sein kann, was besonders für die hohen Zacken 24, 26 und 31 gilt.

In Fig. 4 (Taf. XXI) handelt es sich nicht um Vorhofflimmern, sondern um aurikuläre, durch Einzelschläge erzeugte Extrasystolen. Wir ziehen diesen Versuch dennoch hier heran, weil er den Zusammenhang zwischen der Form des Elektrogramms und dem Effekt der Systole gut erkennen lässt und weil es sich ja um einen analogen Vorgang handelt: Bei der Arrhythmia perpetua gehorchen ja die Kammern auch den von den Vorhöfen ausgehenden Extrareizen.

Fig. 4 stammt von einem 14 kg schweren Hund, bei welchem wir den Sinus dadurch auszuschalten suchten, dass wir um den Herzohr-

1) Bowditch, Verhandl. d. sächs. Ges. d. Wiss. math.-phys. Klasse. 1871. Bd. 23. S. 662.

2) Trendelenburg, Arch. f. Anat. u. Physiol. (physiol. Abt.). 1903. S. 303.

3) Rothberger und Winterberg, Pflüger's Arch. 1914. Bd. 160. S. 42.



Cavawinkel herum Wattebäusche annähten, welche dann mit Formol getränkt wurden. Darauf wurde das rechte Herzohr nicht faradisch, sondern mit Einzelschlägen in langsamem Tempo mittels eines Metronoms gereizt. Man sieht die Stromschleifen vor den Schlägen 22, 26, 29, 31 und 33. Die Schläge 21, 27, 28, 30, 32 und 33 sind „Normalschläge". Das Herz schlägt nach der Formolapplikation nicht mehr vom Sinus, sondern von einem näher der Atrioventrikulargrenze gelegenen Punkte aus. Alle übrigen Schläge sind auf die rhythmische Reizung zurückzuführen; es besteht aber da noch der Unterschied, dass die Systolen 26, 29 und 31 unmittelbare Reizextrasystolen sind, während von den Schlägen 22—25 nur der erste einen unmittelbaren Reizeffekt darstellt, die übrigen aber nicht. Die aurikulären Extrasystolen haben meist anders geformte, teils nach aufwärts, teils nach abwärts gerichtete Vorhofzacken. Die Form des Kammerelektrogramms zeigt bei den spontanen Systolen eine hohe R-, eine tiefe S-Zacke und eine nach abwärts gerichtete Nachschwankung. Die Extrasystolen 29 und 31 zeigen dasselbe Bild, aber in verkleinertem Massstabe, wobei insbesondere auch die Verkürzung der Systole deutlich ist. Die Dauer der Systole beträgt bei den spontanen Kontraktionen 0,28 Sek.; der Schlag 29 kommt nach dem Intervall 0,29, also fast unmittelbar nach Ablauf der refraktären Phase, daher ist bei ihm die Verkümmerung des Elektrogramms besonders ausgesprochen. Der nach dem Intervall 0,39 kommende Schlag 31 zeigt entsprechend der längeren Diastole eine weniger ausgesprochene Verkleinerung seines Elektrogramms. Die hier verzeichneten Elektrogramme sind fast identisch mit denen, welche Samojloff[1]) bei vorzeitiger Reizung des Froschventrikels erhielt.

Der die Extrasystole 22 auslösende Einzelschlag fällt mitten in die refraktäre Phase der Spontankontraktion hinein und wird unmittelbar nach dem Ablauf derselben wirksam. Dass die nun folgende Kontraktion eine verkürzte Systole hat, erhellt daraus, dass sie nur durch das Intervall 0,25 von der nächsten spontanen Extrasystole getrennt ist; dasselbe gilt für die nächste, vielleicht auch für die nächstfolgende Kontraktion. Die Elektrogramme der Gruppe 22—25 zeigen überdies auch deutlich verkleinerte Vorschwankungen[2]); die Nachschwankungen sind mit Ausnahme der des Schlages 25 durch die hineinfallenden Vorhofkomplexe entstellt. Was nun den Puls anbelangt, so ist die nach Diastole 0,01 Sek. auftretende Systole 29 ganz frustran, während der nach dem längeren Intervall folgende Schlag 31 einen mittelhohen Puls hervorbringt; die Gruppe der Extrasystolen 22—25 aber führt zu dem für die Arrhythmia perpetua typischen Pulsbilde, welches für sich allein ganz unverständlich wäre, durch das Elektrogramm aber erklärlich wird. Die dem kleinen Pulse 24 vorangehende, scheinbar so lange Diastole ist in Wirklichkeit von frustranen Kontraktionen ausgefüllt, während das anscheinend kurze, von einem hohen Pulse gefolgte Intervall 25—26 eine reichlich

1) Samojloff, Pflüger's Arch. 1910. Bd. 135. S. 451. Siehe besonders Taf. XVI. Fig. 12.

2) Die „Vorschwankung" (Kahn) entspricht der Zackengruppe Q, R, S.



lange Diastole enthält. Bei dieser Kurve scheint die Füllung des Herzens und die jeweilige Höhe des diastolischen Aortendruckes eine grosse Rolle zu spielen, insbesondere wenn man beachtet, welchen Kammersystolen eine Vorhofkontraktion in normalem Abstande vorangeht. Dass die Besonderheiten dieser Kurve aber aus der Füllung und der Höhe des Aortendruckes allein nicht erklärt werden, sieht man an den verkleinerten, verkürzten und in ihrer Form veränderten Elektrogrammen fast aller vorzeitigen Schläge.

Die aus demselben Versuche stammende Fig. 4b lässt dasselbe erkennen. Die zwischen die „Normalschläge" eingeschobenen aurikulären Extrasystolen 2, 4 und 6, deren Kammerelektrogramm in seiner Form von den übrigen stark abweicht, machen keinen Puls. Man müsste nun, da sie den grössten Teil der verfügbaren Diastole in Anspruch nehmen, erwarten, dass infolge der verhinderten Füllung der Kammern auch die folgende spontane Kontraktion frustran sein werde. Das ist aber keineswegs der Fall: Die Schläge 3, 5 und 7 machen sehr kräftige, ja sogar noch höhere Pulse als die Schläge 11, 12 und 13, welchen eine ungestörte lange Diastole vorangeht. Diese Kurve zeigt deutlich das Irrige der Korteweg'schen Vorstellung: Die Kammern sind nach den kräftigen Pulsen 1, 3 und 5 nicht entleert, denn sonst könnten, da infolge der eingeschobenen Extrasystolen kein Blut einfliessen kann, die Schäge 3, 5 und 7 nicht wieder hohe Pulse machen. Daraus folgt aber, dass die Extrasystolen 2, 4 und 6 nicht deswegen frustran sein können, weil zu wenig Blut in der Kammer war, da dieses doch für die folgenden Pulse genügte — sie sind vielmehr zu schwach, weil, wie ja auch ihr Kammerelektrogramm deutlich zeigt, ihr Mechanismus ein anderer ist. Wie wir uns diesen vorstellen, werden wir später auseinandersetzen.

Fig. 5 (Taf. XXI) zeigt das Ende der Vorhoffaradisation an einem unter Adrenalinwirkung stehenden Herzen (Hund 7 kg). Man sieht ganz links die vom Kronecker'schen Induktorium herrührenden starken Stromschleifen, durch welche die Kammerelektrogramme bis zur Unkenntlichkeit verzerrt werden. Dann folgt ein Stadium überdauernden Vorhofflimmerns, nach dessen Aufhören noch drei Herzperioden bei normaler Sukzession sichtbar sind. Sie folgen einander in dem Intervall 0,33, die Dauer der Systole ist wegen der Superposition der Vorhofzacke auf die Nachschwankung nicht genau bestimmbar, beträgt aber mindestens 0,23 Sek. Das Elektrogramm der Normalschläge, welche zu kräftigen Pulsen bei rasch ansteigendem Blutdruck führen, zeigt eine hohe R-, eine wohl ausgeprägte S-Zacke und eine zweiphasische Nachschwankung. Ihm ähnlich ist das Elektrogramm derjenigen Systole, welche zu dem vorhergehenden hohen Pulse führt; das dem ersten grossen Puls entsprechende Elektrogramm ist durch die Stromschleifen zerrissen. Zwischen diesen hohen Pulsen liegen viele kleine und diesen entsprechen rasch aufeinanderfolgende Kammerkontraktionen mit stark veränderten, geradezu verkrüppelten Elektrogrammen, welche nur durch die stellenweise hervortretende S-Zacke und die negative Phase der Nachschwankung an das Elektrogramm der Normalschläge entfernt erinnern. Dass die Systole dieser rasch aufeinanderfolgenden Kontraktionen verkürzt sein muss, erkennt man daran,



dass die Intervalle zwischen den einzelnen Schlägen fast ausnahmslos kürzer sind, als die Systole der Normalschläge.

Es mag befremden, dass derartig schwache Kontraktionen unter dem Einfluss des Adrenalins zustande kommen können; dies dürfte sich aber daraus erklären, dass das Adrenalin ebenso wie der nach Vagotomie überwiegende Acceleranstonus (s. S. 274) die Reizleitung so fördert, dass der positiv inotrope Einfluss gegenüber der zu oft in Anspruch genommenen Kontraktilität nicht aufkommt.

Die Fig. 6 (Taf. XXI) entstammt einem anderen Versuche; bei dem 10 kg schweren Hunde wurde 50 Minuten nach der Ligatur eines grösseren Astes des ramus descendens der linken Koronararterie die lokale Ableitung der Aktionsströme nach Garten-Clement[1]) vorgenommen; der die beiden Elektroden verbindende Baumwollfaden war ungefähr in der Mitte des rechten Ventrikels angenäht worden. Das auf diese Weise erhaltene „Differentialelektrogramm" gibt uns die an der Ableitungsstelle selbst entstehenden Potentialschwankungen wieder, entspricht aber in seinen zeitlichen Beziehungen dem in gewöhnlicher Weise gewonnenen Elektrogramm fast vollkommen. So wie bei diesem kann man ferner auch am Differentialelektrogramm eine spitzige Vorschwankung und eine langsamer verlaufende Nachschwankung[2]) unterscheiden. Die erstere ist in unserer Fig. 6 nach abwärts gerichtet, die letztere nur an drei Systolen (2, 4 und 11) deutlich ausgesprochen und nach aufwärts dirigiert; bei zwei anderen Schlägen (6 und 8) ist an der Stelle der Nachschwankung nur eine schwache Erhebung zu sehen. Der Vergleich des Elektrogramms mit der Pulskurve zeigt nun, dass nur die mit einer deutlichen Nachschwankung ausgestatteten Systolen 2, 4 und 11 keinen Puls machen, während die anderen zu mehr oder weniger hohen Erhebungen in der Pulskurve führen. Dies ist also ein weiteres Beispiel dafür, dass sich die frustranen Kontraktionen in ihrem Erregungsablaufe von den übrigen unterscheiden können. Im Hinblick auf die Korteweg'sche Vorstellung sind die Intervalle 3—4 und 4—5 sowie die dazugehörigen Pulse von Interesse. Der nach langer Diastole einsetzende Schlag 3 macht einen hohen Puls; darauf folgt das Intervall 0,37, welches nur um 0,02 Sek. länger ist, als die Dauer der Systole (0,35 Sek.); der nach dieser kurzen Diastole folgende Schlag 4 macht keinen Puls, wohl aber führt die folgende Systole 5 zu einer sehr kräftigen, dem zweiten Puls fast gleichen Erhebung, obwohl sie sich unmittelbar an die refraktäre Phase des vorhergehenden frustranen Schlages ansetzt; dies ist sowohl aus dem der Dauer der Systole gleichen Intervall 0,35 wie auch aus der Kurve selbst deutlich zu ersehen, da die Nachschwankung der frustranen Systole 4 unmittelbar in die Vorschwankung des Schlages 5 übergeht. Es war also, als die Systole 5 einsetzte, nicht mehr Blut in

1) Clement, Zeitschr. f. Biolog. 1912. Bd. 58. S. 110.

2) Neue unter Garten's Leitung ausgeführte Untersuchungen von Klewitz (Zeitschr. f. Biolog. 1917. Bd. 67. S. 279.) haben den Beweis erbracht, dass die Nachschwankung des Differentialelektrogramms der des auf gewöhnliche Weise gewonnenen Normalelektrogramms gleichzusetzen ist.



der Kammer als im Beginne der Systole 4 und doch machte die erstere einen hohen Puls, während die letztere frustran war; der Grund liegt also nicht in den Füllungsverhältnissen, sondern in einer Verschiedenheit im Mechanismus der beiden Systolen, welche hier sich auch in den anders geformten Elektrogrammen dokumentiert.

In anderen Versuchen zeigen die zu schwachen Kontraktionen gegenüber den Normalsystolen weniger in die Augen fallende Differenzen in ihrem Elektrogramm. In einigen Fällen war nur die R-Zacke niedriger, wobei aber Uebergänge zur Normalform vorkamen, so dass man aus dem Kammerelektrogramm allein nicht hätte entscheiden können, welchen Elektrogrammen zu schwache Kontraktionen entsprechen; dabei stellte sich, wenn man eine nach Korteweg angelegte Tabelle zum Vergleich heranzog, heraus, dass die meisten hinter den Richtwerten zurückbleibenden Systolen ein verkleinertes oder sonst verändertes Elektrogramm gemeinsam hatten, dass dieses aber auch bei solchen Schlägen angetroffen wurde, welche nicht als zu schwach bezeichnet werden konnten. In einigen weiteren Versuchen endlich zeigten die Elektrogramme der starken und der schwachen Kontraktionen überhaupt keinen Unterschied.

Es besteht demnach keine fixe Beziehung zwischen der Kraft bzw. dem Effekt einer Systole und ihrem Elektrogramm; in vielen, vielleicht in der Mehrzahl der Fälle zeigen die zu schwachen Kontraktionen ein verkleinertes oder verkrüppeltes Elektrogramm, in anderen Versuchen aber nicht.

Was wird also durch die Veränderung des Elektrogramms ausgedrückt? Das Elektrogramm ist ein Bild des Erregungsablaufes im Herzen; Veränderungen des Elektrogramms zeigen also auch Aenderungen des Erregungsablaufes an. An eine „Schädigung der Reizleitung in einem Teile der Herzmuskulatur" hat schon Lewis[1]) gedacht, als er sah, dass sehr vorzeitige, von einer Kammerkontraktion gefolgte Vorhofsextrasystolen ein atypisches Kammerelektrogramm aufweisen können. Ferner hat auch A. Hoffmann[2]) darauf hingewiesen, dass das bei der Arrhythmia perpetua verschiedenartige Aussehen der anscheinend normalen Kammerelektrogramme, „die bald gross, bald klein sind, bald eine stärker hervortretende Spitze S aufweisen" darauf hindeute, dass die Erregung auf die einzelnen Herzteile ungleichmässig und ungleichzeitig fortschreite. Aber erst die Untersuchungen von Rothberger und Winterberg[3]) haben die sichere experimentelle Basis für diese Annahmen geliefert, indem sie zeigten, in welcher Weise sich das Kammerelektrogramm verändert, wenn man durch Läsion einzelner Zweige der Tawara'schen Schenkel den Erregungsablauf verändert und einzelne Partien des Myokards von der direkten Reizzuleitung ausschaltet. Die be-

---

1) Lewis, Heart. 1911. Vol. 2. p. 35. Siehe auch Lewis, Der Mechanismus der Herzaktion. Wien 1912. S. 150.

2) Hoffmann, Aug., Die Elektographie usw. Wiesbaden 1914. S. 181.

3) Rothberger und Winterberg, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 1917. Bd. 5. S. 264.



schriebenen Veränderungen betreffen sowohl die Vor- wie auch die Nachschwankung, die erstere aber in besonders augenscheinlicher Weise.

Wir können deshalb auch hier annehmen, dass die Umformung der Kammerelektrogramme auf partiellen Leitungsstörungen, d. h. auf Block in einzelnen Aesten des Reizleitungssystems in den Kammern beruhen.

Jenen schwachen Kontraktionen, deren Pulshöhen in den Tabellen mehr oder weniger hinter den Richtwerten zurückbleiben, könnte aber auch noch ein anderer Mechanismus zugrundeliegen.

Wir haben sie anfangs geradezu als partielle Systolen bezeichnet und uns dabei vorgestellt, dass bei ihnen nur ein Teil der Kammermuskelfasern sich kontrahiere, während bei den kräftigen Schlägen alle Fasern an der Systole teilnehmen. Eine derartige Vorstellung ist nicht neu; sie ist zum Teil im Zusammenhang mit Störungen der Reizleitung innerhalb der Muskulatur insbesondere zur Erklärung des Alternans herangezogen worden.

Dies hat zuerst Gaskell[1]) getan, indem er annahm, dass einzelne Teile der Ventrikelmuskulatur nur auf jeden zweiten Reiz ansprechen. Hering[2]), welcher in neuerer Zeit eine ganz ähnliche Vorstellung geäussert hat, wählte dafür die Bezeichnung einer „periodisch wiederkehrenden partiellen Asystolie“. Nach Gaskell hat Engelmann[3]) mit folgenden Worten der Möglichkeit einer partiellen Systole gedacht: „Das Leitungsvermögen . . . . ändert sich schon unter wenig verschiedenen Bedingungen (. . . .) durch den Einfluss der Kontraktion in sehr verschiedenem Grade und mit sehr verschiedener Geschwindigkeit. Trifft also nach einem wirksamen motorischen Reize ein zweiter das Herz in einem Augenblicke, wo das Leitungsvermögen z. B. in der rechten Kammer oder Kammerhälfte wohl, in der linken noch nicht oder noch nicht völlig wiederhergestellt ist, dann wird nur eine partielle Kontraktion der Kammermuskulatur eintreten, und zwar wird sich die Systole ausschliesslich oder doch wesentlich auf die rechte Hälfte beschränken. Erst bei einem noch späteren Reize wird auch in der linken das Leitungsvermögen so weit zurückgekehrt sein, dass sie mit allen Fasern wieder an der Systole teilnimmt. Auf diese Weise können Erscheinungen wie der Pulsus alternans erklärt werden.“ An einer anderen Stelle sagt er: „Wenn nach einer allgemeinen Systole die Kontraktilität in der einen Kammer oder Kammerhälfte sich schneller als in der anderen wiederherstellt, dann wird ein zweiter schnell folgender Reiz die erste Hälfte wohl, die zweite aber nicht in Kontraktion bringen können, auch wenn der Reizvorgang durch die zweite hindurch fortgeleitet wird.“ Nach Trendelenburg[4]) kann man den Alternans nur erklären durch die Annahme, dass sich an den höheren Kontraktionen

1) Gaskell, Philos. transact. 1882. Vol. 3. p. 1018.
2) Hering, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 1911. Bd. 10. S. 14.
3) Engelmann, Pflüger's Arch. 1896. Bd. 62. S. 17 d. S.-A.
4) Trendelenburg, Arch. f. Anat. u. Physiol. (physiol. Abt.). 1903. S. 271.



mehr Muskelfasern beteiligen, als an den niedrigeren. Muskens[1]) erklärt das Zustandekommen partieller Systolen beim Alternans durch Leitungsstörung, infolge welcher ein gewisser Anteil der Muskulatur bei den kleinen Schlägen an der Kontraktion nicht teilnehme.

In demselben Jahre hat Wenckebach[2]) einen Fall von partieller Extrasystolie der Kammermuskulatur beschrieben. Er kommt neuerdings[3]) auf diesen Fall zurück und sagt: „Wir können uns vorstellen, dass solche partielle Kammerkontraktionen durch Dissoziationen im Bereiche der Kammermuskulatur verursacht werden können." Hewlett[4]) spricht eine ähnliche Ansicht aus, er spricht von „intraventricular heart block" und zitiert eine Abhandlung von Schmoll, der die partiellen Systolen geradezu als „Ataxie des Herzens" bezeichnet.

Alle diese Angaben, welche auf Vollständigkeit keinen Anspruch erheben, zeigen, wie vertraut gerade den besten Forschern die Vorstellung einer partiellen Systole war.

Auch uns erschien sie, wie gesagt, anfangs sehr einleuchtend; sie ist gewiss geeignet, die Ergebnisse unserer Versuche zu erklären. Aber lässt sie sich auf Grund unserer experimentellen Befunde beweisen oder auch nur wahrscheinlich machen gegenüber der Annahme einer gleichmässigen Schädigung der Kontraktilität des ganzen Herzens? Hier sind eigentlich nur die Veränderungen des Elektrogramms heranzuziehen, wobei wir vorläufig annehmen wollen, dass allen zu schwachen Systolen ein verändertes Elektrogramm zukomme, was ja, wie wir ausgeführt haben, nicht der Fall ist.

Man könnte sich vorstellen, dass mit einer partiellen Asystolie eine Veränderung des Elektrogramms einhergehen müsse, da gewisse Partien des Myokards nicht in Aktion treten und daher auch keinen Aktionsstrom entwickeln. Haben doch andererseits die Untersuchungen von Rothberger und Winterberg[5]) ergeben, dass die Verstärkung der Kontraktion einer Herzhälfte („partielle Hypersystolie") durch einseitige Acceleransreizung beträchtliche Veränderungen des Elektrogramms zur Folge hat. Der umgekehrte Schluss mag wohl theoretisch erlaubt sein, scheint uns aber nicht zulässig. Denn wenn die nach Acceleransreizung auftretende partielle Hypersystolie ganze Herzabschnitte betrifft und dadurch Einfluss auf das Gesamtelektrogramm gewinnt, so liegt der Grund hierfür in der anatomischen Verteilung der beiden Accelerantes, von

---

1) Muskens, Journ. of physiol. 1907. Vol. 36. p. 109.

2) Wenckebach, Arch. f. Anat. u. Physiol. (physiol. Abt.). 1907.

3) Wenckebach, Die unregelmässige Herztätigkeit usw. 1914. S. 43 f.

4) Hewlett, Arch. of int. med. 1908. Vol. 2. p. 139.

5) Rothberger und Winterberg, Pflüger's Arch. 1910. Bd. 135. S. 555. Dieselben Autoren haben damals auch die Frage besprochen, ob die für den Alternans neuerdings wieder von Hering als Ursache herangezogene partielle Asystolie nicht auch im Elektrogramm ihren Ausdruck finden müsste. Der im folgenden ausgesprochene Gedanke entstammt einer Diskussion, welche der experimentellen Untersuchung des Alternans voranging. Die entsprechenden Versuche mussten leider aus äusseren Gründen unterbrochen werden, sollen aber so bald als möglich wieder aufgenommen werden.



welchen der rechte vorwiegend die rechte, der linke die linke Herzhälfte versorgt. Eine partielle Asystolie dürfte aber doch kaum so grosse, zusammenhängende Muskelterritorien betreffen, dass dadurch das Elektrogramm beeinflusst würde; man müsste sich doch vorstellen, dass die auf den Leitungsreiz nicht ansprechenden Muskelfasern diffus über das ganze Myokard verteilt sind, so dass, um bildlich zu sprechen, von zwei nebeneinanderliegenden Muskelfasern die eine auf jeden Leitungsreiz anspricht, die andere nicht. Bei einer so gleichmässigen Verteilung der asystolischen Fasern würde aber keine Veränderung des Elektrogramms resultieren.

Bezieht man aber, wie wir es getan haben, die Veränderungen des Elektrogramms auf isolierte Schädigungen im Reizleitungssystem, so darf man daraus nicht etwa eine partielle Asystolie ableiten wollen; denn eine partielle Blockierung der Reizleitung innerhalb der Kammern führt noch nicht zu einer partiellen Asystolie; die von der direkten Reizzuleitung abgeschnittenen Teile des Myokards kontrahieren sich doch, nur später. Wäre das nicht der Fall, so müsste nach der Durchschneidung eines Tawara'schen Schenkels die betreffende Kammer stehen bleiben, was natürlich nicht der Fall ist. Sie arbeitet in demselben Tempo weiter, nur hinkt sie jetzt mit der Kontraktion nach[1]), weil ihr die Erregung erst auf dem Umweg über die andere Kammer zugeleitet wird.

Da überdies die auf partieller Blockierung der Reizleitung innerhalb der Kammern beruhenden Veränderungen des Elektrogramms sich nicht bei allen zu schwachen Schlägen finden, sondern da in einzelnen Versuchen sogar alle kleinen Systolen dasselbe Elektrogramm haben wie die grossen, erschien es uns viel wahrscheinlicher, dass die partielle Blockierung der Reizleitung und die Schwäche der Kontraktion von einander unabhängige Erscheinungen sind, welche auf derselben Ursache beruhen — der absoluten oder relativen Kürze der vorangehenden Diastole — aber auch für sich allein auftreten können. Der Zustand des Herzmuskels oder vielmehr das Verhältnis dieses Zustandes zu den gestellten Anforderungen kann zu einer Insuffizienz der Kontraktilität oder des Leitungsvermögens führen, meist aber sind beide Funktionen betroffen.

Es lässt sich ja nicht leugnen, dass die Vorstellung einer partiellen Schädigung der Kontraktilität manches für sich hat, insbesondere im Hinblick auf die von Engelmann betonten örtlichen Unterschiede im Zustande der Muskelfasern. Die so auf einen und denselben Vorgang eintretenden Reaktionen könnten nach Grösse und Dauer sehr verschieden ausfallen, und „Anlass zu sehr verschiedenartigen Erscheinungen von Inkongruenz und Allorhythmie geben" (Engelmann). Aber auf Grund unserer Versuche lässt sich das Bestehen partieller Systolen nicht beweisen. Es ist ebenso gut möglich, dass den zu schwachen Kontraktionen eine herabgesetzte oder vielmehr noch nicht vollständig wiederhergestellte Kontraktilität in allen Fasern zugrunde liegt.

1) Eppinger und Rothberger, Zentralbl. f. Physiol. 1910. Bd. 24.

Alternans.

Es kann nicht die Aufgabe der vorliegenden Mitteilung sein, auch das Zustandekommen des Alternans aufzuklären; da es sich aber um eine verwandte Erscheinung handelt und wir Alternans ja auch in unseren Versuchen beobachtet haben, möchten wir folgendes bemerken.

Auch beim experimentellen Alternans bestehen neben der wechselnden Pulshöhe sicher oft Störungen der Reizleitung. Das geht ohne weiteres daraus hervor, dass beim Alternans Unterschiede in der Grösse und Form der Zacken des Elektrogramms der grossen und der kleinen Systolen vorkommen können. Das bei vielen Autoren zutage tretende Bestreben, das gleich- oder gegensinnige Alternieren der Zacken des Elektrogramms und des Pulses zu erklären, beruht nach unserer Meinung auf einer falschen Voraussetzung; denn die Höhe der Zacken des Elektrogramms hat mit dem Effekt der Systole nichts zu tun. Ihr alternierender Grössenwechsel kann nach den schon erwähnten Durchschneidungsversuchen von Rothberger und Winterberg durch partielle Blockierung der Reizleitung in den Kammern zwanglos erklärt werden. Die Grösse der Zacken kann gleichsinnig und gegensinnig alternieren, was wieder unter Berücksichtigung der Durchschneidungsversuche gar nicht Wunder nehmen kann. Denn, wenn die Blockierung der Reizleitung einmal den einen, dann wieder einen anderen Ast der Tawara'schen Schenkel betrifft, so können ganz entgegengesetzte Wirkungen auf die Höhe einer Zacke zustande kommen. Die Veränderung des Kammerelektrogramms kann ebenso wie in den hier beschriebenen Versuchen auch vollständig fehlen, sie steht eben auch beim Alternans in keiner ursächlichen Beziehung zur wechselnden Kraft der Systolen.

Wo die Leitungsstörung beim Alternans aber vorhanden ist, ist sie vielleicht geeignet, schon für sich allein manche Fälle aufzuklären, in welchen die einzelnen, mechanisch registrierten Tätigkeitsäusserungen des Herzens (Suspensionskurven, Spitzenstoss, Puls usw.) gegensinnig alternierten, ohne dass daraus demnach ein zwingender Schluss auf das Bestehen einer partiellen Asystolie gezogen werden müsste. Denn jede alternierende partielle Leitungsstörung muss zur Folge haben, dass sich die aufeinanderfolgenden Kontraktionen in ihrer systolischen Umformung von einander unterscheiden. So könnte insbesondere bei Spitzenstoss- und bei Suspensionskurven eine lokale Abschwächung der Kontraktion vorgetäuscht werden, wo vielleicht nur eine Verspätung vorliegt. Denn diese Methoden registrieren ja nicht lokale Bewegungen, sondern nur die Resultierende aus der Umformung grösserer Herzpartien; deswegen muss eine und dieselbe lokale Kontraktion in einem späteren Moment nicht mehr denselben mechanischen Effekt haben.

Es sei gestattet, diese Vorstellung durch ein vielleicht etwas krasses Beispiel zu erläutern. Nehmen wir an, es träte bei einem regelmässigen Herzschlag von normaler Frequenz eine alternierende totale Leitungsunterbrechung in einem Tawara'schen Schenkel ein. Dann wird immer eine Systole den normalen Erregungsablauf aufweisen, während die nächste den Charakter einer zur normalen Zeit eintretenden, ventrikulären



Extrasystole zeigen wird. So kann auch bei gleichbleibender Höhe der Pulswellen ein Alternans in der Spitzenstosskurve, besonders aber in Suspensionskurven entstehen, ohne dass an der Kontraktilität irgend etwas geändert wäre.

Wir sind natürlich weit davon entfernt, den Alternans überhaupt auf Leitungsstörungen zurückführen zu wollen. Die oben vorgebrachten Bemerkungen sollen auch keine neue Theorie des Alternans darstellen, aber sie sind unseres Erachtens wert berücksichtigt zu werden, wenn das Alternansproblem die immer noch dringend notwendige Neubearbeitung erfährt.

Die Ergebnisse unserer Versuche scheinen uns auch für die menschliche Pathologie von Interesse zu sein. Nach den in der Arbeit von Korteweg niedergelegten Befunden kann es nicht zweifelhaft sein, dass in Fällen von Arrhythmia perpetua beim Menschen Herzkontraktionen vorkommen, deren ungenügende Kraft weder durch die Länge der vorhergehenden Diastole noch durch die Grösse des vorhergehenden Pulses gerechtfertigt erscheint. Wenn die Kammern dabei in hoher Frequenz schlagen, muss aus der Anwesenheit zu schwacher Systolen noch kein ungünstiger Schluss auf den Zustand des Herzmuskels gezogen werden — es kann sich bei hoher Frequenz um eine gewissermassen physiologische Insuffizienz handeln. Aber aus den Befunden Korteweg's geht hervor, dass derartige mangelhafte Kammerkontraktionen auch bei normaler Frequenz vorkommen können.

Der in unserer vorliegenden Publikation erbrachte Nachweis, dass den schwachen Systolen Störungen der Kontraktilität des Herzmuskels zugrunde liegen, legt nun den Gedanken nahe, auch beim Menschen zu untersuchen, ob aus der Zahl der schwachen Schläge und ihrer Lage in einer nach Korteweg angelegten Tabelle gewisse Rückschlüsse auf die Qualität des Myokards gezogen werden dürfen. Häufen sich in einer solchen Tabelle die stark hinter den Richtwerten zurückbleibenden Pulsgrössen in Regionen, wo eine genügend lange Diastole angenommen werden muss, so dürfte wohl auf herabgesetzte Kontraktilität des Herzmuskels geschlossen werden. Die in verschiedenen Fällen von Arrhythmia perpetua so wechselnde prognostische Bedeutung des Vorhofflimmerns könnte auf diese Weise vielleicht frühzeitig erkannt werden.



XX.

Zum Argentum colloidale des Arzneibuchs.

Von

Prof. Dr. med. **H. Dreser,**

ordentlichem Mitglied der Akademie für praktische Medizin zu Düsseldorf.

Das kolloidale Silber nimmt als anorganische Substanz von denkbar einfachster chemischer Form unter den Agenzien der modernen Chemotherapie eine Sonderstellung ein. Desto erstaunlicher ist es, dass über den Wert der kolloidalen Silberpräparate gegen septische Infektionen die Urteile der ärztlichen Praktiker so ausserordentlich divergieren. Man bekommt öfters die Frage vorgelegt, ob nicht qualitative Unterschiede der benutzten Präparate die Ursache ihrer ungleichen Wirksamkeit sein möchten und welche Gesichtspunkte für die Auswahl eines wirksamen Produktes zu berücksichtigen seien.

Bei dem kolloidalen Silber reichen die Prüfungsvorschriften des deutschen Arzneibuches nicht aus, denn nicht einmal eine Angabe des Metallgehaltes fordert die Pharmakopöe. Werden zur vergleichsweisen pharmakologischen Prüfung mehrere Präparate vorgelegt, so entsteht mangels einer speziellen Prüfungsmethode unbestreitbar eine gewisse Verlegenheit. Aus solchem Anlass entwickelten sich die folgenden Versuche mit mehreren kolloidalen Silberpräparaten.

Man konstatiert mit Leichtigkeit quantitative Unterschiede in der Wirksamkeit verschiedener kolloidaler Silberpräparate an der geänderten Kohlensäureentwicklung von obergäriger Hefe. Vermöge der besonders lebhaften Gärtätigkeit dieser Hefesorte genügt schon eine einstündige Normalbeobachtung der möglichst gleichmässig abgemessenen Proben einer mit 10 proz. Rohrzuckerlösung angesetzten Hefegärmischung. Dann erfolgt mit in 0,01 ccm geteilter Pipette der Zusatz gleicher Mengen gelöster, bzw. nur unvollständig lösbarer, noch suspendiertes Material enthaltender Kollargolpräparate; nach einer weiteren Beobachtungsstunde lehren die entwickelten Kohlensäuremengen, eventuell im Vergleich mit einer ohne Zusatz belassenen Normalprobe, welche Verschiedenheiten in der Wirksamkeit der einzelnen Produkte vonkolloidalem Silber existieren.

Von den mannigfachen mit einander verglichenen Handelsmarken dürften für den Leser nur die beobachteten Extreme in der Wirksamkeit

von Interesse sein; in dem folgenden Versuch sind die extremsten Präparate mit Absicht nebeneinander angesetzt worden, wobei der analytisch bestimmte Silbergehalt, der bei den verschiedenen Handelsmarken prozentisch sehr differiert, als Vergleichsbasis dienen musste. Aus später zu erörternden Gründen war auch eine Probe (10 ccm) mit 0,0003 g Silbernitrat zum Vergleich angesetzt worden. Nachdem die einstündige Beobachtung aller möglichst gleichmässig angesetzten Proben deren Tauglichkeit zum Versuch erwiesen hatte, wurden folgende Zusätze als Lösungen mit der Hundertel-Kubikzentimeter-Pipette zu den einzelnen Gärproben gemacht:

	Präparat R 0,02 g	R 0,01 g	Dispargen 0,03 g grob	Dispargen 0,03 g : dispers ;	$AgNO_3$ 0,0003 g fein	Normal
Entwickelte CO_2 . .	4,6 ccm	7,6 ccm	11,9 ccm	12,2 ccm	9,8 ccm	12,4 ccm
Beeinträchtigung der CO_2-Entwickelung	62,9 pCt.	38,6 pCt.	3,9 pCt.	1,7 pCt.	21 pCt.	0 pCt.

Vergleicht man z. B. Probe 2 = 0,01 g R mit Probe 3 = 0,03 g Dispargen (grob dispers) von sogar noch ein wenig stärkerem Silbergehalt, so gibt die prozentische Beeinträchtigung der Kohlensäureentwicklung im Vergleich zur Normalprobe das Mass der unterschiedlichen Wirksamkeit der einzelnen Präparate ab. Bei Probe 3 blieb die Kohlensäuremenge nur 3,9 pCt. hinter der erwarteten von 12,4 ccm zurück, bei Probe 2 dagegen 38,6 pCt.; ein Unterschied, der fast das zehnfache betrug. Die kolloidalen Silberpräparate bieten also Verschiedenheiten in der Wirksamkeit dar, welche diejenigen der Digitalisblätter übertreffen.

Es entsteht die Frage: Wodurch schädigen die einzelnen Produkte die Gärtätigkeit in solch verschiedenem Grade?

Bei den durch chemische Reduktionsmittel dargestellten kolloidalen Silberpräparaten kann man denken: entweder an Reste des benutzten chemischen Agens, die vielleicht in dem fertigen Präparat etwa infolge von Adsorption noch verblieben waren, oder es könnte sich um eine nicht völlig bis zum Ende durchgeführte Reduktion des benutzten Silbersalzes handeln, derart, dass neben dem vielleicht an und für sich ganz harmlosen, kolloidal gelösten metallischen Silber noch mehr oder minder erhebliche Reste der eminent desinfizierend wirkenden Silbersalze als „Verunreinigung" in dem Präparat zurückgeblieben seien; so dass die verschiedene Wirksamkeit gegenüber der Hefe auf den wechselnden Gehalt der Präparate an Silberionen zurückzuführen sei. Nach Kohlschuetter enthalten die auf elektrischem Wege (durch Zerstäubung) dargestellten Produkte alle Silberoxyd. Die Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten ist unschwer zu treffen. Haben wir es mit unvollständig reduziertem, also noch Silbersalz enthaltendem Argentum colloidale zu tun, so müssen alle chemischen Agenzien, welche die Kationen des Silbers stark zurückdrängen oder vernichten, auch die schädigende Wirkung des betreffenden Produktes auf die Hefezellen beseitigen.

Da das als Kation anwesende Silber chemisch der Oxydstufe entspricht, so konnte es erstens durch reduzierende Mittel gelingen, die Oxydstufe zum Metall zu reduzieren. In der Tat wirkte z. B. vorheriges Schütteln der zuzusetzenden kolloidalen Silberlösung mit Zinkstaub durch Reduktion entgiftend; ferner wurde durch Vorbehandlung mit Hydrochinon oder Pyrogallol oder mit unterphosphorigsaurem Natron die Giftigkeit der kolloidalen Silberlösungen deutlich herabgesetzt. Besonders zeigt dies folgender Versuch mit Pyrogallol.

Von dem Produkt Argent. colloid. (Marke G 5) waren zu je 10 ccm zweier Gärproben, die nach einstündiger Normalbeobachtung 7,8 ccm und 7,9 ccm Kohlensäure entwickelt hatten, je 0,02 g G5 gelöst zugegeben worden; in der einen zugesetzten Lösung waren jedoch zuvor 0,025 g Pyrogallol entsprechend 0,02 g G5 aufgelöst worden. Bei der nicht mit dem Reduktionsmittel vorbehandelten Mischung fiel die Kohlensäureentwickelung von 7,8 ccm pro Stunde auf 0,6 ccm, während der gleiche aber mit Pyrogallol vorbehandelte Zusatz die Kohlensäureentwickelung von 7,9 ccm normal nur auf 7,0 ccm einzuschränken vermochte. Das in G5 enthaltene Silbersalz war also durch die Reduktion zum Metall unschädlich gemacht worden.

Wie die Reduktion zu metallischem Silber das Silbernitrat entgiftet, zeigt sehr drastisch folgendes Versuchspaar:

Normalstunde = 16,8 ccm CO_2; nach Zusatz von 0,001 g $AgNO_3$ = 1,6 ccm CO_2. Die Vergleichsprobe hatte in der Normalstunde 15,0 ccm Kohlensäure gegoren, dann bekam sie einen Zusatz von ebenfalls 0,001 g $AgNO_3$, das aber zuvor mit 2 mg Pyrogallol reduziert war; in der darauffolgenden Stunde wurden wiederum genau 15,0 ccm CO_2 gegoren.

Zugleich lehrt dieser Reduktionsversuch, dass das metallische Silber an und für sich zur Hefe sich indifferent verhält.

Unterphosphorige Säure entgiftete das zu 0,02 g stark wirkende Produkt (Marke R) ebenfalls durch Reduktion. Stündliche CO_2-Mengen: 10,5 ccm — 12,7 ccm — 10,7 ccm.

Ein zweites Mittel, die kolloidalen Silberpräparate zu entgiften, bietet uns die Möglichkeit, die giftigen Kationen des Silbers mittels unterschwefligsauren Natriums oder mittels Cyankaliums in die anodischen Formen der silberunterschwefligen Säure oder des Silbercyanwasserstoffs umzuwandeln. Das Silberatom tritt dabei mit grösster Leichtigkeit in die nach der Anode wandernden Säureradikale $AgSSO_3'$ oder $AgCNCN'$ ein; analog wie sich nach Hittorff's klassischen Versuchen das Eisen im gelben Blutlaugensalz verhält, indem es im Radikal des Ferrocyans nach der Anode wandert.

Dass in dieser anodischen Form das Silber gegenüber der Hefe ungiftig geworden ist, lehren die folgenden Gärversuche:

Versuch mit Natriumthiosulfat:

Normalstunde . . .	7,8 ccm CO_2	Normalstunde . . .	7,0 ccm CO_2
nach 0,02 g Arg. coll. G5 . . .	0,6 „ „	0,02 g G5 + 0,05 g $Na_2S_2O_3$ + 5aq .	10,5 „ „



Versuch mit Cyankalium:

Normalstunde . .	8,9 ccm CO_2	Normalstunde . . .	10,9 ccm CO_2
nach 0,02 g Arg. coll. R	0,5 „ „	nach 0,02 g R + 0,005 gCNK . . .	12,0 „ „

Die schädlichen Wirkungen der Argentum colloidale-Lösuugen sind sogar überkompensiert, ein Erfolg, den man nach dem Einbringen kleiner Salzmengen oft wahrnimmt.

Ein drittes Mittel zur Entgiftung ist die Zurückdrängung der Kationen des Silbers aus der Lösung auf Grund des Löslichkeitsproduktes solch schwerlöslicher Silbersalze wie Chlorsilber (etwa N 10^{-5}) u. ähnl.

Versuch mit 0,05 g Kochsalz zur Hefe zwecks Zurückdrängung der Silberionen.

Normalstunde	7,0 ccm CO^2	Normalstunde	6,7 ccm CO_2
nach 0,02 g G5	0,6 „ „	0,02 g G 5 zu 0,05 g ClNa in Hefe gelöst	6,4 „ „

Ein viertes Mittel, das sehr geeignet ist zum Beweis, dass die Giftigkeit der Lösung des kolloidalen Silbers von einer Verunreinigung durch Silberionen herrührt, ist die Vorbehandlung der zur Hefe zuzusetzenden kolloidalen Silberlösung mit Schwefelwasserstoff; dieses Reagens holt sogar die letzten Spuren von Silberionen durch Ueberführung in Schwefelsilber aus der Lösung heraus. Allerdings greift Schwefelwasserstoff auch das kolloidale Silbermetall an, wie es auch das gewöhnliche metallische Silber angreift, das dann fälschlicherweise als „oxydiertes" Silber bezeichnet wird.

Versuch.

Normalstunde	10,0 ccm CO_2	Normalstunde	10,2 ccm CO_2
nach Zusatz von 0,02 g R	1,5 „ „	0,02 g R mit H_2S behandelt	9,1 „ „

Anfangs bezog ich mehrere der untereinander zu vergleichenden Präparate auf dasjenige (Marke R), welches ich als das am stärksten wirksamste kennen gelernt hatte. Nachdem ich mich aber durch obige Entgiftungsversuche überzeugt hatte, dass nur Silberionen an der verschieden starken Wirksamkeit der einzelnen Präparate schuld sein konnten, verliess ich das stärkste Silberpräparat als willkürlich gewählten Massstab und bediente mich in der Form des Silbernitrats ausschliesslich der Silberionen ohne gleichzeitig anwesendes Metall. Dieses fast nur aus aktuellen und wenig potentiellen Ionen bestehende Silbersalz bietet als Standardsubstanz für solche Prüfungen den Vorteil eines unveränderlichen Testreagenses, wovon zwei oder drei passend zu wählende Verdünnungen zugleich mit zwei Verdünnungen des zur Beurteilung vorliegenden kolloidalen Silberpräparates angesetzt werden. Man erhält auf diese Weise auch bereits einen Wink, mit welchen Quantitäten Silbersalz das betreffende Argentum colloidale-Präparat noch verunreinigt ist. Die Wahl eines löslichen Silbersalzes als Vergleichssubstanz macht uns ferner von den gelegentlichen Ungleichmässigkeiten zu verschiedenen Zeiten be-

sorgter Hefeproben unabhängig; wenn diese auch verschieden stark gären, so bewirkt die Mitbenutzung eines solchen Testreagenses als „Bezugsgrösse“, dass wir neue Präparate mit Proben früherer, die schon längst verbraucht sind, ohne weiteres vergleichen können. Es leuchtet ein, dass für die verschiedenerlei chemischen Manipulationen bei der Herstellung der kolloidalen metallischen Silberpräparate das Mitgärenlassen passender Verdünnungen von Silbersalz eine willkommene biologische Information bietet, in welchem Grade bei dem eingeschlagenen Darstellungsverfahren Silberionen noch erhalten geblieben sind. Um ferner zu beweisen, ob ausschliesslich Silberionen die gärungsschädigende Wirkung eines Produktes bedingen, genügt eine mit Natriumthiosulfat anzusetzende Probe, denn dieses Salz hat gegenüber dem Cyankalium den Vorteil, dass ein kleiner Ueberschuss davon nicht so leicht schadet.

Als Illustration zu den systematischen Vergleichsversuchen mit Silbernitrat gebe ich folgende Gärungsresultate wieder:

Normalstunde . . .	26,0 ccm CO_2		24,0 ccm CO_2
0,0002 g $AgNO_3$ . .	14,5 „ „	0,0003 g $AgNO_3$	**10,0** „ „
Normalstunde . . .	24,5 ccm CO_2		23,5 ccm CO_2
0,0004 g $AgNO_3$ . .	7,7 „ „	0,005 g G5	**10,0** „ „

Ergebnis: 5 mg G5 isodynam mit $^3/_{10}$ mg $AgNO_3$.

Normalstunde	12,0 ccm CO_2		12,0 ccm CO_2		12,0 ccm CO_2
0,00025 g $AgNO_3$ . .	11,7 „ „	0,0005 g $AgNO_3$	5,5 „ „	0,008 g Arg. coll. R . .	6,0 „ „

Ergebnis: 8 mg R fast isodynam mit $^5/_{10}$ mg $AgNO_3$.

Normalstunde .	19,5ccm CO_2		21,0 ccm		22,0 ccm
0,0002 g $AgNO_3$	16,0 „ „	0,0003 g $AgNO_3$	12,0 „	0,01 g G2	14,0 „

Ergebnis: 1 cg G2 steht in seiner Wirksamkeit zwischen $^2/_{10}$ und $^3/_{10}$ mg Silbernitrat.

Einen weiteren Beweis für die Giftigkeit solcher kolloidaler Silberpräparate, die nebenbei ionisiertes Silber enthalten, ergab die Injektion in den Lymphsack des Frosches. Bereits im Jahre 1908 hatte ich als subakute Silbervergiftung am Frosch die sehr charakteristische Zunahme seines Körpergewichtes beschrieben; wenn diese etwa 50 pCt. des Ausgangsgewichtes erreicht hat, geht das Tier zugrunde, weil, wie die Beobachtung des Schwimmhautkreislaufes lehrt, das Herz immer unfähiger wird, den Blutkreislauf gegen das zunehmende allgemeine Oedem im Gang zu erhalten. Dadurch, dass die Resorption des Wassers durch die Haut stetig weiter geht, seine Wiederausscheidung durch die Niere infolge der aus dem einen oder anderen Grunde stockenden Harnsekretion aber unmöglich geworden ist, staut sich das Wasser bis zu dem tödlichen allgemeinen Oedem. Offenbar fehlt im Organismus des Frosches eine Einrichtung, wie die den Harn konzentrierenden Abschnitte der Henle'schen Schleifen in der Warmblüterniere, die Wasserresorption und Wasserausscheidung beide aufeinander reguliert. Als Beweis dafür gebe



ich zwei Versuchsprotokolle von Fröschen, denen ich die Blutzufuhr zu den Glomerulis dadurch aufgehoben hatte, dass ich ihnen in Aethernarkose von der Flanke her sämtliche Nierenarterien mit einem erhitzten feinen Draht berührte bzw. durchtrennte („Nussbaum'sche Unterbindung").

Die beiden nachstehenden Tabellen zeigen die allmähliche Körpergewichtszunahme:

Rana tempor., männl., unmittelbar n. d. Operation	g	pCt.
	51,2 =	100
2 Stunden später	52,2 =	102
1. Tag nach d. Op. morgs.	56,0 =	109,4
nachmittags	56,7 =	111,8
2. Tag morgens	59,7 =	116,6
nachmittags	61,5 =	120,0
3. Tag morgens	63,2 =	123,3
abends	65,2 =	127,3
4. Tag morgens	68,5 =	133,7
abends	70,5 =	137,8
5. Tag, Kreislauf matter	73,3 =	143,2
6. Tag	76,5 =	149,5
7. Tag morgens	78,0 =	152,2
abends	77,5 =	151,5
8. Tag, tot	77,0 =	151,0

Rana tempor., männlich, nach der Operation	g	pCt.
	39,2 =	100
3 Stunden später	41 =	104,7
6 Stunden später	42 =	107,1
1. Tag morgens	44,5 =	113,6
nachmittags	45,2 =	115,2
2. Tag morgens	47,5 =	121,2
abends	48,1 =	122,7
3. Tag morgens	49,5 =	126,2
abends	51,2 =	130,7
4. Tag morgens	53,2 =	136
abends	53,7 =	137
5. Tag, Kreislauf matter	55,7 =	142
6. Tag	56,0 =	143
7. Tag morgens	57,7 =	147,1
abends	58,2 =	148,8
8. Tag, wässerige Darmentleerung	57,4 =	146,5
9. Tag, tot	54,6 =	139,4

Bemerkenswert ist, dass der Hydrops zum Tode führt, wenn das Körpergewicht um die Hälfte zugenommen hat. Die besonders bei dem zweiten Versuchstier aufgetretenen wässerigen Darmentleerungen während der beiden letzten Tage könnte man als Heilungstendenz der Natur auslegen, die allerdings total ungenügend war.

Versuch mit Argentum colloidale (Marke R): Rana temporaria 34,5 g schwer, männlich, bekommt nicht ganz 0,02 g in den Rückenlymphsack injiziert (= 0,015 g Silber). Nach der Injektion:

Tag	Gewicht	Tag	Gewicht
1. Tag	40,2 g	6. Tag	54 g
2. „	43,2 g	7. „	55 g
3. „	47,5 g	8. „	56,4 g
4. „	—	9. „	58,1 g
5. „	51,7 g	10. „ tot	60,0 g

Die Lymphsäcke waren alle durch den Hydrops sehr ausgedehnt. Bei der Sektion wurden 8 ccm braunrötliche Lymphe gesammelt aus den Lymphsäcken. Die braune Farbe war aber nicht etwa durch Methämoglobin bedingt, denn unter dem Mikroskop fanden sich nur ganz vereinzelte Blutkörperchen, wohl aber bräunliche Schollen von verschiedener Grösse. Die braune Farbe der Lymphe ging nach Einwerfen von ein paar Cyankaliumkristallen und Schütteln mit Luft in blassgelb über; sie verhielt sich also genau wie das kolloidale Silber selbst, das in cyankalischer Lösung mit Luft geschüttelt, in die Silbercyanwasserstoffsäure übergeht unter Farbloswerden der Lösung.



Dieser Befund beweist, dass das kolloidale Metall nur sehr unvollkommen resorbiert worden war.

Bevor die braune Lymphe zu diesem chemischen Versuche über die Identifizierung des braunen Farbstoffs verbraucht wurde, hatte ich noch einen Gefrierpunktsversuch damit angestellt und wiederholt nur —0,33° gemessen. Normales Froschblut soll —0,54° als Gefrierpunkt haben, wonach sich die Verdünnung infolge der kontinuierlichen Wasserresorption durch die Haut aus den kryoskopischen Daten zu 164 pCt. berechnet 0,33/100 = 0,54/164). — Die Daten des obigen Körpergewichtsprotokolls weisen eine Zunahme bis auf 174 pCt. auf, das Ausgangsgewicht gleich 100 pCt. angesetzt. Charakteristisch war auch, dass die Harnausscheidung von Anfang an stockte, denn es gelang niemals mit dem Glaskatheter Harn zu entleeren, eine Prozedur, die selbstverständlich jeder Wägung vorausging.

Interessant ist das Verhalten desselben Produktes R, nachdem es Herr Dr. Evers seinem zur Darstellung des Dispargens dienenden Reduktionsverfahren unterworfen, dialysiert und wiedergewonnen hatte.

Versuch: Rana tempor., männl., 29,1 g schwer, vor der Injektion von 2 ccm = 0,02 g R „entgiftet". Am Morgen nach der Injektion wog der Frosch nach reichlicher Harnentleerung durch den Katheter 31,1 g. Die Harnsekretion stockte also nicht. Am Abend wog er 30,5 g. Am 3. und 4. Tag 31 g, am 5. Tag 30,2 g, am 6. Tag 29,1 g und am 7. Tag 29,4 g. Immer war die Harnsekretion gut im Gang und der Frosch zeigte auch weiterhin keine Störungen.

Durch Behandlung mit Schwefelwasserstoff liess sich das Produkt R ebenfalls entgiften; die Wiedergabe des Gewichtsprotokolls erscheint überflüssig, da die Schwankungen noch kein Gramm betrugen.

Mit Pyrogallol (2 mg) wurden 0,02 g Produkt R vor der Injektion unter leichtem Anwärmen reduziert und dann einem 30,1 g schweren Frosch injiziert. Am ersten Morgen nach der Injektion wog er 33,1 g; am 2. 32,0 g; am 3. 31,4 g. Nach ein paar weiteren Tagen hatte er bei stets erhaltener Harnsekretion sein Ausgangsgewicht wieder erreicht. — Analoge Versuche mit Hydrochinon wurden durch dessen grössere Giftigkeit gegenüber dem Frosch und die geringere Reduktionskraft gegenüber dem Silbersalz im Vergleich zum Pyrogallol infolge der Krämpfe und Lähmung nach Hydrochinon unmöglich gemacht.

Das zum Vergleich herangezogene Dispargen (fein dispers) war in einer Silbermenge, die sogar noch etwas mehr als 0,02 g R entsprach, injiziert, vollkommen harmlos, wie folgende Wägungszahlen zeigen. Rana tempor., männlich, vor der Injektion 31,9 g. Am nächsten Morgen nach reichlicher Harnentleerung mittelst Katheters 33,1 g; am 2. Morgen 31,8 g; am 3. 31,7 g; am 4. 32,1 g. — Dieses ungiftige Verhalten des Dispargens stimmt mit dem Hefegärungsresultat sehr gut überein.

Die mikroskopische Untersuchung der Nieren des an dem ursprünglichen Produkt R unter dem enormen Hydrops gestorbenen Frosches ergab an gefärbten und ungefärbten Schnitten innerhalb der Harnkanälchen sehr viele, aus abgestossenen Epithelien zusammengesetzte

Zylinder; sie versperrten infolge ihrer Massenhaftigkeit dem Harn das Lumen der Kanälchen, so dass er sich rückwärts stauen und die Glomeruli in ihren Kapselräumen komprimieren musste, so dass sie wie geschrumpft aussahen. — Man wird diesen Befund in der Niere des mit Silber vergifteten Frosches in Parallele setzen dürfen mit der Urämie des Menschen, wie sie sekundär nach der Vergiftung durch chlorsaure Salze beobachtet wurde, indem die Detritusmassen aus zu Grunde gegangenen roten Blutkörperchen die Harnkanälchen dermassen ausfüllen, dass sie nicht mehr ausgespült und fortgeschwemmt werden können. Diesem Vorkommnis sucht der Arzt durch reichliche Diurese vorzubeugen, indem er ausgiebig Mineralwässer trinken lässt. Kommt es aber zur Anurie, weil die in den Harnkanälchen festsitzenden Harnzylinder nicht mehr weggeschwemmt werden konnten, so gehen die Patienten durch die Retention der Harnbestandteile im Körper, durch „Urämie", zugrunde, trotzdem sie sich von der unmittelbaren schweren Blutwirkung der Chlorate wieder erholt hatten. Beim Frosch bildet die Retention des Wassers mit ihrer mechanischen Erschwerung des Kreislaufes durch das Oedem die Todesursache.

Ausser diesen biologischen Reaktionen, welche die Anwesenheit von Resten ionisiert gebliebenen Silbers in den meisten Präparaten von Argentum colloidale bewiesen, erschien es mir sehr wichtig, auch auf anderem Wege den Beweis für die Anwesenheit von Silberionen in den hergestellten Lösungen darzutun. Ein sehr feines Reagens, das gerade auf kleine Ionenmengen besonders anspricht, besteht in der Messung des elektrischen Potentials, welches eine in Silbersalzlösungen verschiedener Konzentrationen eintauchende Elektrode von Silberdraht annimmt. In der physikalischen Chemie heisst ein solches System ein „Halbelement", und um den „Potentialsprung" zwischen dem Silberdraht und der Silberionen enthaltenden Lösung der Argentum colloidale-Präparate messen zu können, muss man das aus Silberelektrode und kolloidaler Silberlösung gebildete Halbelement gegen ein anderes, als „Bezugs"- oder „Normalelektrode" dienendes Halbelement, die „Kalomelelektrode", schalten. Betreffs der technischen Details sei auf Roth's „Physikalisch-chemische Uebungen", 2. Aufl., S. 209ff. verwiesen. Bei 18° C beträgt der Sprung bei der Normal-Kalomelelektrode 0,560 Volt, wobei das Quecksilber positiv gegenüber der Lösung ist. Je unedler ein Metall ist, desto grösser ist sein „elektrolytischer Lösungsdruck", so bezeichnet man nämlich die Tendenz des Metalls, positiv geladene Ionen in die Lösung zu treiben. Bei den „edlen" Metallen, hier also dem Silber, haben dagegen die in der umgebenden Lösung befindlichen Silberionen die Tendenz, sich an dem Silberdraht zu entladen, d. h. ihre positive Elektrizität an die eintauchende Silberelektrode abzugeben. Je nach der Zahl Silberionen in der Lösung wird der aus ihr herausragende Silberdraht elektropositiver; mit sinkendem Silberionengehalt der Lösung nimmt die positive Ladung der Silberelektrode ab, der als π bezeichnete Potentialsprung geht herunter. Man ersieht hieraus, dass die Messung von π ein Mittel an die Hand gibt, um die uns unbekannte Konzentration der Silber-



ionen, welche nur als Verunreinigung anwesend sind, zum mindesten ihrer Grössenordnung nach zu bestimmen. Zur Lösung solcher Aufgaben sind die gewöhnlichen chemisch-analytischen Methoden gänzlich unbrauchbar und die physikalische Messung, welche weder Reagenzien in die Lösung zu bringen hat und sich mit nur kleinen Flüssigkeitsvolumina begnügt, zeigt ihre unbestreitbare Ueberlegenheit. Die Messung der an den metallischen Enden der beiden Halbelemente: Silberelektrode/Silberlösung-gesättigte Kaliumsalpeterlösung - normale Chlorkaliumlösung + Kalomel/Quecksilber existierenden Potentialdifferenz geschah nach dem Poggendorff'schen Kompensationsverfahren mittelst eines an einem feinen Platiniridium-Messdraht verschiebbaren Gleitkontaktes. An den Enden des Messdrahtes war aus einem Akkumulator mit Hilfe eines verschiebbaren regulierbaren Widerstandes ein Gefälle von etwa 2 Volt angelegt. Jedesmal nach Einstellung des Gleitkontaktes auf Stromlosigkeit in der aus den beiden Halbelementen gebildeten Kette wurde sofort die zur Kompensation des Westonelements auf stromlosen Zustand erforderliche Stellung des Gleitkontaktes aufgesucht. Die gesuchte elektromotorische Kraft π der Kette verhält sich zur elektromotorischen Kraft des Westonelements, welche 1,0185 Volt beträgt, wie die Drahtlänge, bei der die Kette kompensiert war, zu der Drahtlänge, bei der das Westonelement kompensiert war. Aus diesem einfachen Ansatz berechnet sich das gesuchte π. Zum Vergleich mass ich vom Silberazetat ebenso eine $^1/_{100}$ normale, $^1/_{1000}$ normale, $^1/_{10000}$ normale und $^1/_{100000}$ normale Lösung. Um diese hohen Verdünnungen noch messen zu können, mussten sie durch Zusatz einiger Tropfen Kaliumnitratlösung erst wieder für die Elektrizität leitend gemacht werden. Als Beispiel sei angeführt: Silberelektrode in $n/_{100}$ Silberazetatlösung (= 0,167 pCt.) gegen die Kalomelelektrode stromlos bei 224 mm Drahtlänge, das Weston-Aichelement mit 1,0185 Volt bei 565 mm Drahtlänge stromlos. Folglich $\pi : 224 \text{ mm} = 1{,}0185 \text{ Volt} : 565 \text{ mm}$ oder $\pi = 0{,}4038$ Volt. Für $n/_{1000}$ fand ich $\pi = 0{,}3273$ Volt; für $n/_{10000} = 0{,}289$ Volt; für $n/_{100000} = 0{,}247$ Volt. Da das deutsche Arzneibuch in seiner 5. Auflage für die Untersuchung der Präparate von Argentum colloidale eine unfiltrierte 2 proz. Lösung vorschreibt, wurden die verschiedenen Handelsmarken auch zu 2 pCt. aufgelöst und mittelst der eingetauchten Silberdrahtelektrode analog ihr π gemessen, welches sie in Kombination mit der Normal-Kalomelelektrode ergaben. Folgende Werte wurden mit den 2 proz. Lösungen gefunden: G 5 = 0,3276 Volt; G 2 = 0,1996 Volt; R = 0,3127 Volt; H & M = 0,1817 Volt; HC = 0,1452 Volt; Dispargen fein dispers = 0,2734 Volt; Dispargen grob dispers = 0,2877 Volt; F = 0,3325 Volt.

Die Potentialdifferenz, welche das Produkt G 5 aufwies, ist so gut wie identisch mit derjenigen, welche die $n/_{1000}$ Silberazetatlösung ergab. Es fiel mir sofort bei dem Vergleich dieser Voltwerte auf, dass ihre Reihenfolge mit der Stärke der Beeinträchtigung der Gärtätigkeit der Hefe, die ich aus vielen hier nicht reproduzierten Vergleichsversuchen wohl kannte, keineswegs übereinstimmte. Diese Unstimmigkeit veranlasste mich ferner Vergleichsberechnungen mit den Silbernitratmengen



anzustellen, die ich zur Erzielung gleicher Grade von Beeinträchtigung der Gärung als „isodyname" zuzusetzen nötig gehabt hatte. Es ergab sich, dass der aus den π-Messungen erschliessbare Gehalt an aktuellen Silberionen mit der Gärungsbeeinträchtigung sich ebenfalls nicht in Uebereinstimmung befand, wie folgende Rechnung lehrt. Enthält z. B. G5 in 2 proz. Lösung soviel aktuelle Silberionen wie eine $n/_{1000}$ Silberazetatlösung, so besagt dies: In 20 g Präparat G5, gelöst in einem Liter Wasser, wäre eine Silbermenge in ionisiertem Zustand anwesend, die $^1/_{1000}$ von einem Gramm-Molekül (167 g) Silberazetat oder (170 g) Silbernitrat entsprechen würde. Da demnach 20 g G5 sozusagen mit 0,167 g Silberazetat oder 0,170 g Silbernitrat verunreinigt wären, brächte man in den 0,02 g G5 oder R, die zu 10 ccm gärender Hefemischung zugesetzt wurden, ebenfalls den tausendsten Teil von 0,167 g, das ist 0,000167 g Silberazetat oder 0,000170 g Silbernitrat hinein. Nun erwies aber der direkte Versuch, dass man vom Silbernitrat nahezu das Doppelte, 0,0003 g, hatte zufügen müssen, um annähernd gleiche Schädigung der Gärtätigkeit zu bewirken. Die Ursache dieses verschiedenen Verhaltens dürfte unschwer in Folgendem zu finden sein: Bedenkt man, dass die saure Reaktion einer gärenden Hefe zum mindesten einer ganzen Atmosphäre Kohlensäure entspricht, vermutlich aber noch wesentlich mehr, so kann eine durch schwerlösliche Silbersalze verunreinigte kolloidale Silberlösung relativ wenig aktuelle Silberionen bei der π-Messung aufweisen, durch die Säure der Hefemischung können aber z. B. aus Silberkarbonat oder aus Silberoxyd so viel vorher latent gewesene Silberionen in Lösung gebracht werden, dass sie die Hefezellen stärker vergiften als nach der π-Messung anzunehmen war. Auch ist ferner zu erwägen, dass die zugesetzte Hefesuspension und das für die Rohrzuckerlösung benutzte Leitungswasser Salze, wie Kochsalz, in kleiner Menge enthält, die doch einen gewissen Bruchteil des zugesetzten Silbernitrats durch Bildung von Chlorsilber oder ähnlich schwerlöslichen Salzen für die Hefe inaktivieren. Basische Silbersalze, wie das Karbonat, setzen sich, wenn sie sich auch bei der π-Messung nicht bemerkbar machen, dennoch mit den Chloriden usw. der Lösung um, so dass die Hefe in den kolloidalen Silberlösungen einer stärkeren Silberionenmenge ausgesetzt ist, als wenn nur aktuelle Silberionen in Form von Silbernitrat dem Gärgemisch zugesetzt werden.

Die Erkenntnis dieser Verhältnisse liess den Versuch wünschenswert erscheinen, ob man die aktuellen und die latenten Silberionen, die vielleicht in viel grösserer Menge vorhanden sind, auf chemischem Wege von dem kolloidalen Metall trennen und ihre Gesamtmenge durch Wägung bestimmen könne.

Ich ging dabei von der Beobachtung aus, dass unterschwefligsaures Natrium auch schwerlösliche Silbersalze leicht auflöst unter Bildung der allerdings nur in neutraler oder alkalischer Lösung beständigen silberunterschwefligen Säure. Ausserdem beobachtete ich an dem unterschwefligsauren Natrium noch eine andere Eigenschaft, die die Trennung des kolloidalen Metalls von den nunmehrigen Silberanionen erst er-



möglicht; dieses Salz flockt nämlich das Schutzkolloid mit dem Metall zu einer klar filtrierenden Lösung aus[1]). Das Filtrat enthält alles vorher in Oxydform vorhanden gewesene kationische Silber jetzt als Anion in Lösung und weiter hat Schwefelwasserstoff die Eigenschaft, selbst aus dieser Anionlösung das gelöste Silber als Schwefelsilber herauszuholen und in gut filtrierbarer Form zur Abscheidung zu bringen, wenn er auf die erwärmte, mit etwas Ammoniak versetzte Lösung einwirkt. Eine Beimengung von Schwefel zum Schwefelsilber ist aus der unterschwefligen Säure wegen der alkalischen Reaktion unmöglich, und würde sich ausserdem in dem entstehenden Schwefelammonium zu Polysulfid lösen. Das ausfallende Schwefelsilber ist eine analytisch direkt wägbare Form (vgl. Miller-Kiliani, Lehrbuch der Analyse). Auf solche Weise fand ich im Produkt G5, wovon noch ausreichend zur Verfügung stand, in 0,9556 g mit einem Total-Silbergehalt von 76,11 pCt. Ag 0,1300 g Ag_2S oder 0,1132 g Metall. Das in Arbeit genommene G5 enthielt also 11,85 pCt. seines Metalls in kationischer Form, die als Anionsäure extrahiert worden war. — Eine Probe des Ag_2S wurde durch Oxydation mit Salpetersäure in der Wärme gelöst und als Chlorsilber gewogen; aus 0,093 g Ag_2S wurden 0,1071 g AgCl gefunden statt der berechneten 0,1076 g AgCl.

Rechnet man noch aus der π-Messung, dass $n/_{1000}$ oder 0,108 g Ag in 20 g G5 oder 0,54 g als aktuelles Ion in 100 g wirksam sind, während das latente + aktuelle 11,85 pCt. ausmachten, so ergibt sich das Verhältnis von aktuellen zu latenten Ionen als 0,54 : (11,85—0,54), das ist der 21. Teil der latenten Ionenmenge.

Ausser der Hefegärung hatte ich mich auch noch nach anderen biologischen Reaktionen umgesehen; eine subjektiv sehr überzeugende Reaktion ist die auf die Geschmacksnerven, die gegen den widerlichen metallischen Geschmack der Silberionen noch bei hohen Verdünnungen reagieren. Für meine Zunge lag die Grenze der Wahrnehmbarkeit, die „Geschmacksschwelle“, bei der Verdünnung von 1 g Silbernitrat auf 60000 ccm Wasser. Bei den kolloidalen Silberpräparaten in 2 proz. Lösung schmeckte man bei der Handelsmarke G 5 unmittelbar sehr deutlich die Silberionen, desgl. beim Produkt R. Beim Dispargen hingegen war man unsicher. Man könnte daran denken, mit Hilfe der Geschmacksschwelle, ähnlich wie man die Süssigkeit von Rohrzucker und Saccharin mit einander verglichen hat, auch die verschiedenen Handelsmarken des kolloidalen Silbers mittels ihrer Schwellenverdünnungen „titrieren“ zu wollen. Von derartigen Bemühungen hielt mich aber folgende Beobachtung ab: Das Chlorsilber, dem die Löslichkeit $N\,10^{-5}$ zugeschrieben wird, erteilte dem abfiltrierten Wasser, womit es nach sorgfältigem Auswaschen geschüttelt worden war, ganz deutlichen Silbergeschmack, was bei einer Löslichkeit von 143,5 g zu 100000 g oder 100 Liter Wasser, die das hundertzweifache der Geschmacksschwelle für

1) CNK flockt auch aus, würde aber Irrtümer veranlassen durch Luftoxydation des ausgeflockten Metalls.



Silberion beträgt, durchaus zu erwarten war. Unerwartet war dagegen die beim Aufbringen feuchten Chlorsilbers auf die Zunge nach einer Latenzzeit von etwa einer halben Minute einsetzende sehr intensive Silberionen-Geschmacksempfindung, die sich bald zu solcher Intensität steigerte, dass man ausspucken musste und trotzdem hielt die Empfindung noch überraschend lange nachträglich an. Erwägt man, welch' geringen Gehalt an Silberionen das Löslichkeitsprodukt des Chlorsilbers erlaubt, so drängt sich die Ueberzeugung auf, dass die reagierende Substanz in unseren Geschmacksnervenenden eine noch viel grössere Affinität zum Silber besitzen müsse als das Chlorion; so besitzt ja auch das Jodion eine grössere. Zu einer quantitativen Vergleichung eignen sich unsere Geschmacksnerven demnach nicht, wenn sie auch zur unmittelbaren Erkennung aktueller Ionen ganz nützlich sind.

Ein weiteres biologisches Reagens, dass ich zu benutzen gedachte, sind die Kiemen der Fische. Zunächst übertrug ich für mindestens eine Viertelstunde die Fische in destilliertes Wasser, damit sie das gewöhnliche Wasser mit seinem geringen Chlorgehalt, der bei unmittelbarer Uebertragung der Fische in die Silberlösungen die Silberionen z. T. abgefangen hätte, aus der Kiemenhöhle ausgespült war. Die Empfindlichkeit der Fischkiemen gegen Silbersalze ist auffallend gross, so wirkte 1 Gewichtsteil Silberazetat auf 50000 Teile destillierten Wassers gelöst noch deutlich ein, indem der Fisch nach etwa $2\frac{1}{2}$ Minuten langem Aufenthalt auf die Seite fiel infolge gestörten Gasaustausches. Nach 6 Minuten richtete er sich aber von selbst wieder auf, weil vermutlich die organischen Substanzen an der Oberffäche seiner Kiemen, die mit dem Silbersalz, eine dünne Decke bildend, reagiert hatten, wieder abgestossen worden waren und die minimale, im Bade gelöst gewesene Silbermenge chemisch verbraucht war.

Bei dem Versuch, die an den wasserhellen Silbersalzlösungen gewonnenen Ergebnisse für die Prüfung der kolloidalen Silberpräparate nutzbar zu machen, stiess man in der starken Färbung der anzuwendenden Lösungen auf ein Hindernis, welches die Gewinnung verlässlicher Resultate wegen der Undurchsichtigkeit der braunen Lösungen unmöglich machte.

Von meinen sonstigen vergleichenden Versuchen mit den verschiedenen Handelsmarken von kolloidalem Silber will ich noch hervorheben die grosse Verschiedenheit rücksichtlich der ungelöst bleibenden Rückstände bei Anfertigung 2 proz. Lösungen im Sinne des Arzneibuches. So hinterliess R 11,38 pCt. ungelöstes; Dispargen fein dispers 0,58 pCt.; Dispargen grob dispers 0,56 pCt.; G 2 0,71 pCt.; G 5 17,9 pCt.; H & M 14 pCt.; HC 1,2 pCt.

Manche Produkte setzen, selbst wenn sie klar filtriert sind, schon beim Stehen über Nacht wieder ab. Mit Rücksicht auf die Gefahr einer Embolie in dem Gefässgebiete der Lunge sollte das Arzneibuch vorschreiben, dass der Apotheker nur filtrierte Lösungen abgeben darf. Eine zur intravenösen Injektion bestimmte Lösung müsste der Arzt wohl



selbst noch vor dem Einfüllen in die Spritze filtrieren. Ein vom Fabrikanten angegebener Metallgehalt wird durch das Abfiltrieren des Unlöslichgewordenen an und für sich illusorisch. Dagegen ist der beim Schmecken der Lösungen unmittelbar auftretende widerlich herbe Geschmack der Silberionen ein sehr charakteristisches und empfindliches Erkennungsmittel für die Anwesenheit von Silberionen als Verunreinigung in der Lösung und einfacher als alle chemischen Prüfungen, die quantitativ sein müssten, um Nutzen zu bieten.

Im Falle die kolloidalen Silberlösungen nicht intravenös, sondern in Lymphräume injiziert werden sollen, fällt die Emboliegefahr fort. An klar filtrierten Kollargollösungen beobachtete ich beim Zusammenbringen von 1 Tropfen Lösung mit 1 Tropfen Hammelblutserum im hängenden Tropfen unter dem Mikroskop sehr schön den Vorgang der Ausflockung; es bildeten sich sofort feine schwarze Partikelchen, die aber, da sie wesentlich kleiner als rote Blutkörperchen sind, ohne Störung zu verursachen, die feinsten Kapillargefässe passieren müssen; sie werden sich wohl auch bei direkter Injektion in das Blut bilden. Wesentlich anders war der Befund, als ich filtrierte Kollargollösungen einem Frosch in den Rückenlymphsack injiziert hatte und am nächsten Morgen durch Eingehen mit einer dünnen Glaskapillare eine Probe der im Lymphsack befindlichen Flüssigkeit durch Kapillarität sich einsaugen liess. Es fanden sich unter dem Mikroskop als Elementarteile hellbräunliche, rundliche Schollen vor, deren Durchmesser nicht grösser war als der kleine Ellipsendurchmesser eines roten Froschblutkörperchens; aber fast durchgängig waren diese Elementarschollen zu grösseren Konglomeraten mit einander verklebt, so dass es wohl verständlich war, dass in dem früher mitgeteilten Sektionsprotokoll des 10 Tage nach der Injektion von 0,02 g R gestorbenen Frosches noch so viel unresorbiertes Material im Lymphsack vorgefunden wurde in dicken mikroskopisch undurchsichtigen Schollen. Der Arzt wird daher von einer subkutanen Injektion nicht besonders viel erwarten dürfen. — Schliesslich fragt es sich: Sind die klinisch günstigen Wirkungen auf das kolloidale Metall oder die begleitenden geringen Mengen in den Präparaten noch verbliebenen Mengen ionisierten Silbers zu beziehen? Im letzteren Falle wäre es natürlich rationeller, das Silber in wohldefinierter chemisch einheitlicher Form anzuwenden, die sich nicht so leicht verändern kann, ehe sie in den Körper des Patienten kommt. Für alle chemotherapeutischen Experimente gilt aber dieselbe Voraussetzung wie für die pharmakologischen, dass das anzuwendende kolloide metallische Silber frei sei von Verunreinigungen durch aktuelle und durch latente Silberionen.

Zusammenfassung.

Die Argentum colloidale-Präparate des Handels weisen erhebliche Verschiedenheiten unter einander auf, zunächst indem die Menge des in Wasser unlöslichen Rückstandes sehr schwankt. Zur Vermeidung von Lungenembolien dürfen daher nur frisch filtrierte Lösungen intravenös



injiziert werden. Ausser diesen Veränderungen des kolloidalen Metalls waren die Präparate aber in chemischer Beziehung keineswegs einheitlich, indem sie der völligen Reduktion entgangene, wechselnde Mengen Silbersalz als aktuelle Silberionen enthielten, deren Anwesenheit schon am Geschmack der Lösungen sich verrät. Relativ viel beträchtlichere Mengen vermögen aber, obwohl sie bei der elektrochemischen Messung sich als Ionen latent verhalten, dennoch je nach der Beschaffenheit des biologischen Substrats, mit dem sie in Berührung kommen, in verschiedenem, nicht vorauszusehendem Grade wirksam zu werden.

Die ärztlichen Praktiker haben aber das Recht, zu verlangen, dass die ihnen gelieferten Präparate in chemischer Beziehung einheitliche und einwandfreie Produkte seien, damit sie an ihren Patienten keine Chemotherapie mit unbekannten Grössen vornehmen müssen.

XXI.

Aus der II. medizinischen Klinik der Königlichen Charité in Berlin.

Ueber die praktische Verwertung der Registrierung des Herzschalls.

Von

Stabsarzt Dr. **Reinhard Ohm**,

Assistent der Klinik.

(Mit 1 Abbildung und 31 Kurven im Text.)

Von den bisherigen Methoden und Ergebnissen der Herzschall-registrierung.

Von den verschiedenen Methoden der Herzschallregistrierung seien diejenigen moderneren Verfahren hervorgehoben, die als klinische Untersuchungsmethoden bekannter geworden sind.

Hinsichtlich der älteren bzw. weniger gebräuchlichen Methoden wie die von Donders, Hürthle, Holowinski, Marbe, Einthoven verweise ich auf die Zusammenstellung, die O. Weiss und G. Joachim in ihrer Arbeit „Registrierung und Reproduktion menschlicher Herztöne und Herzgeräusche[1]“ gegeben haben, sowie auf die Literaturangaben in dem Buch von H. Gerhartz, Die Registrierung des Herzschalls[2]).

Unter den moderneren für die Klinik in Betracht kommenden Verfahren nenne ich das von O. Frank, „Die unmittelbare Registrierung der Herztöne[3]“, bei dem die Schwingungen durch Vermittlung eines mit der schallempfindlichen Platte der Brustwand aufgelegten Phonendoskops auf eine mit einem Spiegelchen armierte Gummihaut übertragen werden. Ein von dem Spiegelchen reflektiertes Strahlenbündel photographiert die Membranschwingungen.

Weiter erwähne ich das Verfahren von O. Weiss, bei dem die mit Hilfe eines Trichters von der Brustwand abgenommenen Schwingungen eine Seifenhaut erregen und durch diese auf ein Glashebelchen übertragen werden. Die Schwingungen des Hebels werden photographiert. Anstatt eines Hebels benutzt S. Garten ein im Zentrum der Seifenhaut magnetisch fixiertes Eisenstäubchen zur Registrierung[4]).

H. Gerhartz bedient sich einer Methode, bei der die zentralen Schwingungen einer Kollodiummembrane durch Vermittelung eines Stäb-

---

1) Pflüger's Arch. f. Physiol. 1908. Bd. 123.

2) Verlag von Jul. Springer. Berlin 1911.

3) Münchener med. Wochensch. 1904. S. 953.

4) Ueber die Verwendung der Seifenmembran zur Schallregistrierung. Zeitschr. f. Biologie. 1911. Bd. 56.

chens auf ein Spiegelchen übertragen werden. In der bekannten Weise verzeichnet hierbei der vom Spiegel reflektierte Strahl die Schwingungen[1].

Die bisherigen Untersuchungen über Herzschallregistrierung beziehen sich auf die Frequenz der registrierten Schwingungen, ihre zeitlichen Beziehungen zum Spitzenstoss, arteriellen Puls, Elektrokardiogramm, Venenpuls, auf die Berechnung der Dauer von Systole und Diastole und die Beziehungen der Töne zum Beginn der Systole und Diastole [vgl. die bereits erwähnten Untersuchungen von O. Weiss und Joachim, H. Gerhartz, ferner A. Weber's und A. Wirth's Arbeit: „Zur Registrierung der Herztöne" nach O. Frank[2]), sowie meine eigenen Untersuchungen, zusammengefasst in meiner Monographie: „Venenpuls und Herzschallregistrierung als Grundlage für die Beurteilung der mechanischen Arbeitsleistung des Herzens nach eigenen Methoden[3])"]. Es haben weiter O. Weiss und Joachim Versuche zur Reproduktion der aufgezeichneten Schwingungen in den ursprünglichen Schall unternommen (vgl. die bereits zitierte Arbeit) und dadurch die Korrektheit ihrer Kurven zu beweisen versucht. Dieses Vorgehen verliert indessen an Beweiskraft, wenn man bedenkt, dass unter Umständen schon ein Schlag gegen die Brustwand ein den registrierten Schwingungen des Tons ähnliches Bild erzeugen kann, wie A. Weber und A. Wirth (vgl. die bereits zitierte Arbeit) gezeigt haben.

Klinische Untersuchungen über die registrierten Schwingungen beim pathologischen Herzschall haben insbesondere G. Joachim in der erwähnten gemeinsamen Arbeit mit O. Weiss, sowie in einer späteren Arbeit der genannten Autoren: „Registrierungen von Herztönen und Herzgeräuschen beim Menschen[4])," ferner auch H. Gerhartz (vgl. das von ihm herausgegebene schon genannte Buch) angestellt.

Auf einige Punkte ihrer Ergebnisse möge kurz eingegangen werden.

H. Gerhartz bemüht sich den Nachweis zu erbringen, dass er mit dem von ihm benutzten Apparat reine Luftschallschwingungen, die er anscheinend mit den vom Ohr wahrgenommenen Schwingungen identifiziert, aufzeichnet. Demgegenüber muss betont werden, dass die Luftschallschwingungen, wie sie übrigens mit jedem Apparat registriert werden, Umsetzungen mechanischer Brustwandschwingungen sind.

Mit den Wahrnehmungen des Ohrs können sie nicht identifiziert werden.

Uebereinstimmend wird von allen Untersuchern die längere Dauer und grössere Unregelmässigkeit der registrierten Schwingungen bei Geräuschen betont. Das trifft auch in meinen Untersuchungen zu, wenngleich ich bemerken möchte, dass bei kurzen Geräuschen die registrierten Schwingungen nicht länger anhalten als bei Tönen, dagegen oft nur durch die grössere Schwingungsamplitude imponieren.

---

1) H. Gerhartz, „Die Registrierung des Herzschalls." Verlag von Julius Springer. Berlin 1911.

2) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1912. Bd. 105.

3) Verlag von August Hirschwald. Berlin 1914.

4) Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 98.



Was die einzelnen pathologischen Schallerscheinungen betrifft, so findet G. Joachim bei der Mitralinsuffizienz im allgemeinen eine grössere Distanz zwischen Beginn der aufgezeichneten Schwingungen und Beginn des Druckanstiegs in der Karotis als bei normalen Tönen und Karotispuls. Weiss und Joachim geben in ihrer ersten Arbeit in Pflüger's Archiv hierfür eine bestimmte Erklärung, nämlich eine Verspätung der Oeffnung der Aortenklappen infolge des gegenüber der Norm bestehenden geringeren Ventrikeldrucks, da ein Teil des Blutes durch die insuffiziente Mitralis in den Vorhof entweicht. In ihrer späteren (oben zitierten) Arbeit im Archiv für klinische Medizin führen die genannten Untersucher eine Reihe anderer Erklärungen für die Erscheinung an. Auch ich finde in meinen Untersuchungen bei Mitralinsuffizienz eine grössere Differenz zwischen Beginn der Schwingungen und dem arteriellen Pulsanstieg, erblicke aber den Grund hierfür nicht in einer Verspätung der Sprengung des Aortenklappenschlusses, sondern in einem tatsächlichen früheren Beginn der Schwingungen gegenüber der Norm. Dieser frühere Beginn ist erzeugt durch eine Mitbeteiligung des kräftiger arbeitenden Vorhofs.

G. Joachim und O. Weiss sprechen ebenfalls bei der Analyse der Kurven von Vorschwingungen, die der Präsystole angehören[1]).

Sie stellen den Satz auf, dass alle Schwingungen, die dem Karotispuls um weit mehr als 0,08—0,09 Sekunden vorangehen, der Präsystole angehören, also Vorhofstöne sind. Die Mitralinsuffizienz aber nehmen indessen die Untersucher von diesem Satz ausdrücklich aus.

Nach meiner Meinung sind bisher die Vorhofschwingungen bei der Registrierung viel zu wenig beachtet worden. Wie sich aus meinen eigenen Untersuchungen ergeben wird, fällt ihnen aber eine wichtige Rolle zu.

Hinsichtlich der registrierten Schwingungen bei Mitralstenose finden Weiss und Joachim in jedem einzelnen Fall eine ausserordentliche Konstanz der Formation der Schwingungen. Das Geräuschbild einer Herzaktion soll in der Kurve der der übrigen Herzaktionen gleichen.

Ich kann hierzu ergänzend betonen, dass ich in verschiedenen Fällen typischer Mitralstenose sehr ähnliche Bilder erhalte, wie meine nachfolgende Darstellung zeigen wird.

Was die Aortenstenose betrifft, so scheint mir aus den Kurven von Weiss der während der Systole anhaltende Charakter der Schwingungen hervorzugehen, was ich nach meinen Kurven völlig bestätigen kann. Dasselbe finde ich bei der Pulmonalstenose. Von diesem Vitium habe ich bei Weiss und Joachim keine Kurven gefunden; auch nicht in dem Buch von Gerhartz, dessen Kurven übrigens den Weiss'schen sehr ähnlich sind.

Völlig stimme ich mit Weiss und Joachim und Gerhartz darin überein, dass die Registrierung im allgemeinen die zeitlichen Verhältnisse viel exakter zu beurteilen gestattet, als das mit der Auskultation möglich ist, wie die Registrierung überhaupt eine wertvolle Ergänzung unserer Auskultationsmethode darstellt.

1) Registrierungen von Herztönen und Herzgeräuschen beim Menschen. Arch. f. klin. Med. 1910. Bd. 98. S. 535.



Eigene Untersuchungen.

Mit meinen eigenen Versuchen habe ich hauptsächlich einen praktischen Zweck verfolgt. Es sollte die registrierte Kurve mit dem auskultatorisch erhobenen Befunde verglichen, ferner geprüft werden, ob für die einzelnen dem Ohr sich darbietenden Schallphänomene bestimmte Formen in den Kurven sich ergeben und zutreffendenfalls, ob diese Formen bei den gleichen Schallerscheinungen stets wiederkehren.

Von Ausmessungen der Kurven habe ich bei diesen Untersuchungen abgesehen. Deutliche Unterschiede in dem Beginn der Schwingungen sowie deren Frequenz — und nur solche klar mit dem Auge zu erfassenden Unterschiede können bei der praktischen Beurteilung verwertet werden — müssen in übersichtlichen Kurven auch ohne Messungen zu erkennen sein. Zur zeitlichen Beurteilung habe ich den Radialispuls, sowie in vielen Fällen den Venenpuls mit meinen eigenen Methoden mitgezeichnet. Zahlreiche Registrierungen bei Menschenmit normalen Tönen, bei Herzkranken mit charakteristischen Herzgeräuschen oder anderen abnormen auskultatorischen Befunden usw. liegen diesen Untersuchungen zugrunde.

Bei den Vergleichen muss daran festgehalten werden, dass die mechanischen Schwingungen erst von unserm Ohr als entsprechende Schallerscheinungen perzipiert werden. Man kann aber nicht ohne weiteres sagen, dass alle während der Herzrevolution auftretenden, rasch verlaufenden Schwingungen stets zu einer entsprechenden Schallerscheinung führen müssen. Dass in einzelnen Fällen Schwingungen besser zur Verzeichnung kommen als sie gehört werden, dafür mögen später einige Beispiele angeführt werden.

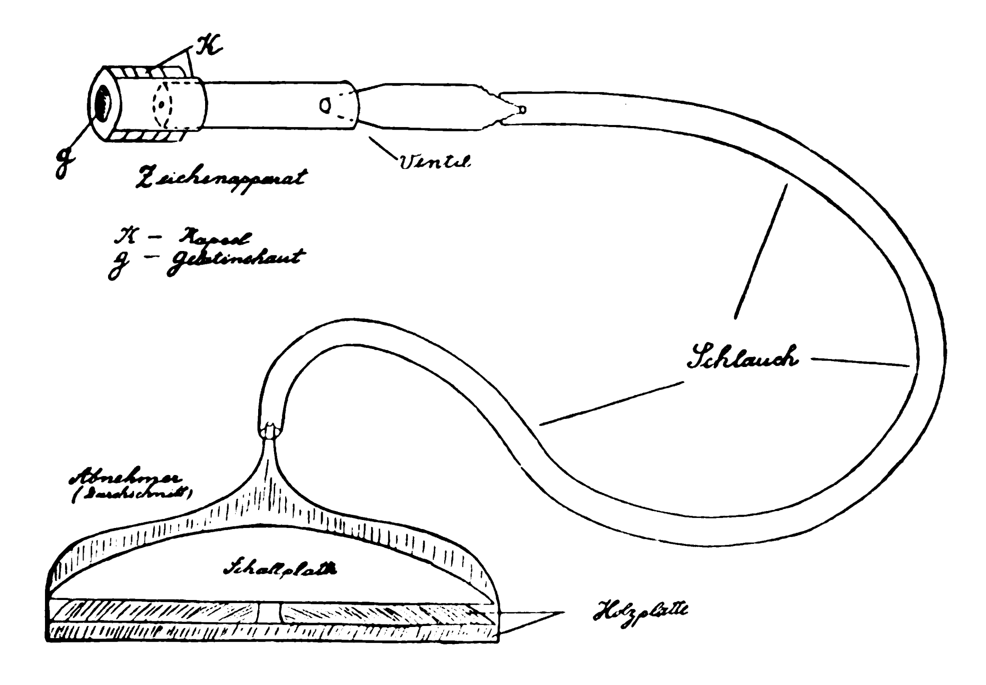
Das aber bedeutet eine Ueberlegenheit der Registrierung vor der Auskultation.

Zur Ausarbeitung einer eigenen Methode der Registrierung des Herzschalls kam ich deshalb um ein geeignetes und dabei hochempfindliches Verfahren mit meinen Registriermethoden des Arterien- und Venenpulses zu kombinieren. Zwar war in der Verwendung der Seifenblase ein sehr empfindliches Verfahren gegeben. Ein praktischer Nachteil der Seifenhaut liegt indessen darin, dass sie für jeden Versuch neu hergestellt werden muss und nur eine kurze Lebensdauer besitzt. Ausserdem lässt sie sich schlecht als Spiegelmethode — wie ich sie benötigte — ausbilden. Die anderen Spiegelmethoden hingegen waren mir einerseits nicht genügend einfach, andrerseits nicht genügend empfindlich, um sie mit den mir notwendig erscheinenden Dämpfungsvorrichtungen verbinden zu können.

Ein aus einer dünnflüssigen Gelatinelösung gezogenes Häutchen nun eignete sich für meine Zwecke. Es steht an Empfindlichkeit der Seifenmembrane kaum nach und hat dabei den Vorzug unbegrenzter Haltbarkeit. Die Empfindlichkeit der Gelatinehaut gestattet die Anwendung starker Dämpfung — wie sie in verschiedener Weise die Herzschallregistrierung erfordert. Die Gelatinehaut lässt sich ferner als Spiegelmethode gut verwenden.



Um die Ergebnisse der Herzschallregistrierung richtig einzuschätzen, muss man sich darüber klar sein, dass das, was wir registrieren — einerlei welchen Apparat man immer anwenden mag — mechanische Brustwandschwingungen sind. Diese enthalten nun nicht nur die den Schall erzeugenden mechanischen Schwingungen, sondern es sind ihnen wahrscheinlich Eigenschwingungen, in die die Brustwand durch die Herzaktion versetzt wird, beigemengt. Es ist weiterhin zu berücksichtigen, dass Elemente der Herzspitzenstossbewegung sich der Brustwand mitteilen. Sache der Aufnahmetechnik ist es, die erwähnten Entstellungen auszuschalten und möglichst nur die den Schall erzeugenden mechanischen Schwingungen zu registrieren.



Das wird durch verschiedene Massnahmen erstrebt. Zunächst ist die Bauart des Apparates von Wichtigkeit. Weiterhin spielt die Lagerung des Patienten eine gewisse Rolle.

Hinsichtlich der Bauart des von mir konstruierten Apparates will ich unter Hinweis auf meine Arbeiten

1. die Verwendung eines Gelatinehäutchens für die Registrierung des Herzschalls[1]) und insbesondere
2. meine Monographie: Venenpuls- und Herzschallregistrierung als Grundlage für die Beurteilung der mechanischen Arbeitsleistung des Herzens nach eigenen Methoden[2])

hier nur kurz die Einrichtungen hervorheben, die die Ausmerzung bzw. Dämpfung entstellender Bewegungsvorgänge bezwecken.

1) Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1912. Bd. 11.

2) Verlag von August Hirschwald. Berlin 1914.



Die Spitzenstossbewegung wird bei meinem Apparat dadurch abgefangen, dass die schallempfindliche Platte der Schallabnehmevorrichtung nicht direkt der Brustwand aufliegt, sondern dass eine zweite $^1/_2$ cm dicke undurchdrückbare starre Holzplatte vorgeschaltet ist (vgl. die Abb.).

Die grobe Bewegung des Spitzenstosses kann hier nicht durchgehen, während die rasch verlaufenden den Schall erzeugenden Schwingungen die Wand passieren. Eine derartige Vorrichtung zum Abfangen der Spitzenstossbewegung oder seiner Anteile ist notwendig. Wenn z. B. mit offenem der Gegend des Spitzenstosses aufgesetzten Trichter registriert wird, so kann man den Ablauf der Spitzenstossbewegung erhalten. Ich bringe in Kurve 1 eine solche Aufnahme, die ein Kardiogramm von auffallender Regelmässigkeit darstellt.

Eine andere, aber nicht so wirksame Möglichkeit, die grobe Bewegung des Spitzenstosses entweichen zu lassen, ist an meinem Apparat dadurch gegeben, dass das Leitungsrohr aus zwei Teilen besteht, die voneinander entfernt und nach Belieben genähert werden können, so dass ein in seiner Weite regulierbares aber auch vollkommen verschliessbares Ventil entsteht (vgl. die Abb.). Ich benutze diese Einrichtung indessen zu dem besonderen Zweck, die den Schall erzeugenden Schwingungen selbst zu dämpfen und zwar in einem dem jeweiligen Zweck angepassten Grade.

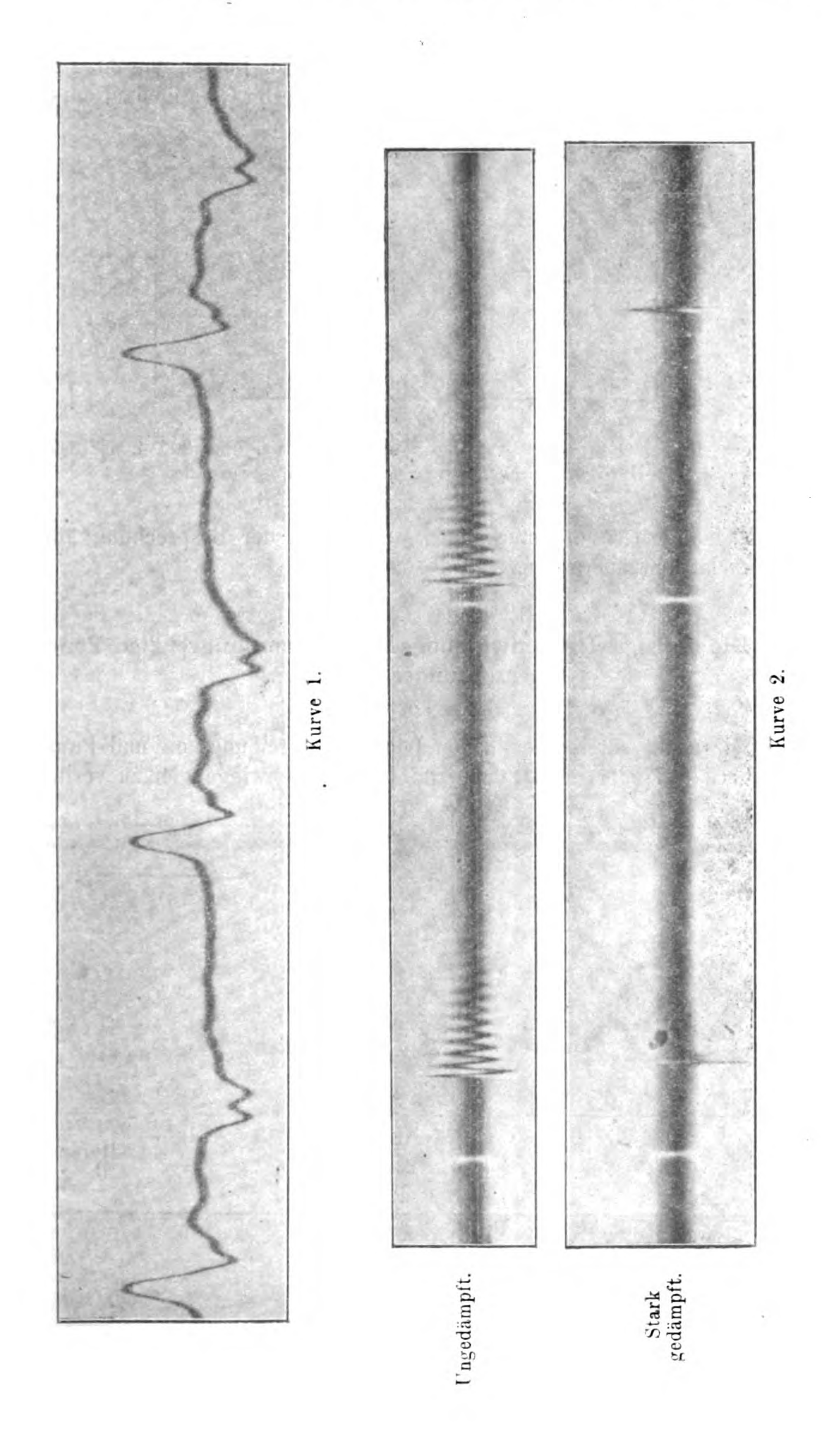
Auf die Zweckmässigkeit dieser Massnahme komme ich später bei der Besprechung der Kurven zurück.

Lässt sich nun die Spitzenstossbewegung des Herzens mit Sicherheit ausschalten, so gilt das nicht ohne weiteres auch für die Eigenschwingungen, in die die Brustwand durch die Herzaktion versetzt wird. Diese kann man einigermassen dadurch dämpfen, dass man bei der Registrierung eine zweckentsprechende Lagerung wählt — nämlich die Rückenlage. Hierbei sinkt das Herz etwas zurück, so dass seine Erschütterungen die Thoraxwand wenigstens nicht so unmittelbar treffen können.

Wenn also auch nicht mit absoluter Sicherheit behauptet werden kann, dass die registrierte Kurve stets genau die mechanischen den Schall erzeugenden Schwingungen wiedergibt, so kann man doch sagen, dass die Kurve in der Hauptsache mit diesen Schwingungen übereinstimmt. Dafür sprechen die bereits vorliegenden Resultate der Herzschallregistrierung und das bestätigen meine eigenen speziellen Untersuchungen hierüber, die den Gegenstand der vorliegenden Arbeit bilden.

Bemerken will ich noch, dass Fehler von Seiten des Registrierinstrumentes selbstverständlich in die Kurve nicht hineingetragen werden dürfen. Bei der Ausarbeitung meiner Methode habe ich besonderen Wert darauf gelegt, derartige Fehler zu vermeiden. Ich verweise auf meine bereits zitierten Arbeiten und will mich hier nur darauf beschränken, zwei Bilder zu bringen, von denen das eine (Kurve 2) den Grad der Dämpfungsfähigkeit des von mir als Zeichenmembrane verwendeten hoch-

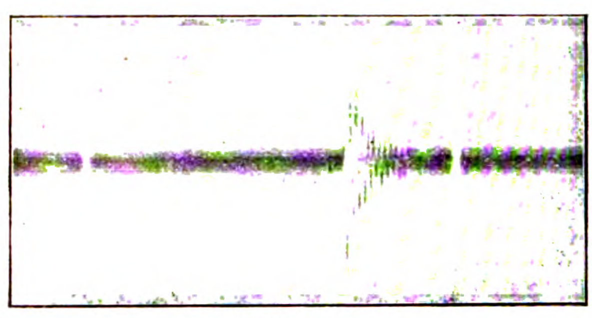




Kurve 1.

Kurve 2.

empfindlichen Gelatinehäutchens, das andere (Kurve 3) die Eigenperiode des gesamten Registriersystems — erzeugt durch kurzen Anschlag gegen die Holzplatte des Schallabnehmers bei ungedämpfter Gelatinehaut darstellt.



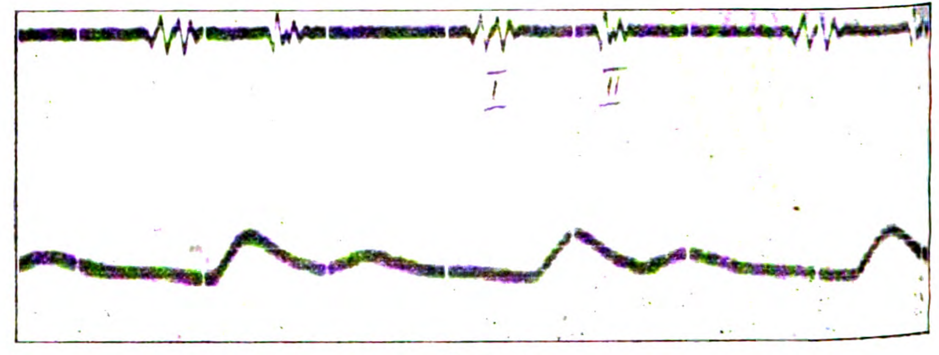
Kurve 3.
Die Eigenschwingungszahl des gesamten Systems liegt bei über 200 in der Sekunde. Die Zeit zwischen zwei Schattenlinien $^1/_3$ Sekunde.

Nach diesen Vorbemerkungen will ich zu der Besprechung meiner Untersuchungen übergehen.

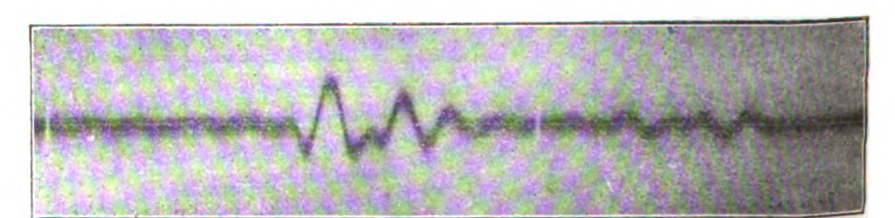
I. Die registrierten Schwingungen bei reinen umgrenzten Tönen herzgesunder Menschen.

(Hierzu Kurven 4—7.)

Bei reinen umgrenzten Tönen pflegen Austreibungszeit und Pause in der Kurve frei oder doch annähernd frei von Schwingungen zu verlaufen.



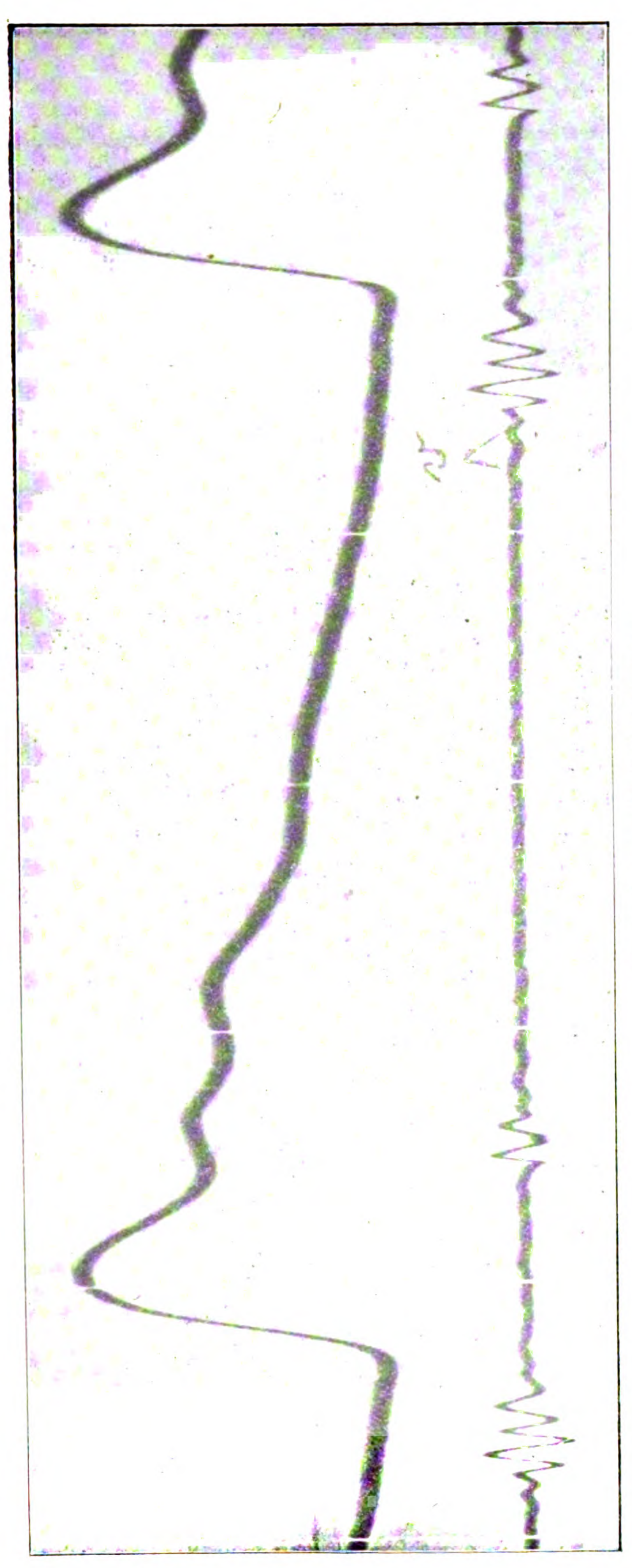
Kurve 4.



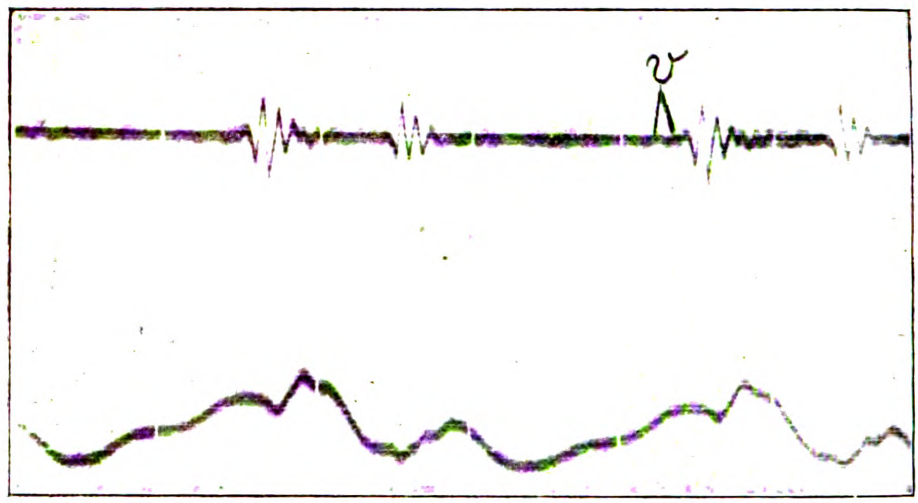
Kurve 5.

Die Schwingungen setzen meist scharf ein und endigen ebenso, so dass Erschütterungen, die von der Tätigkeit der Vorhöfe herrühren, gewöhnlich nicht oder nur andeutungsweise zu sehen sind. Angedeutet sind solche Vorhofzacken z. B. in Kurve 6.

Die zum ersten Ton gehörende Schwingung setzt sich aber stets deutlich ab. Auch in Kurve 7, in der der Venenpuls gleichzeitig mitgezeichnet ist, gehen kleinste, eben wahrnehmbare Zäckchen der dem ersten Ton entsprechenden Schwingungsgruppe voran, die etwa mit dem Gipfel der präsystolischen Schwankung (Vorhofwelle) des Venenpulses zeitlich zusammenfallen. Es handelt sich offenbar um Schwingungen, die gegen Ende der Vorhofsystole entstehen.

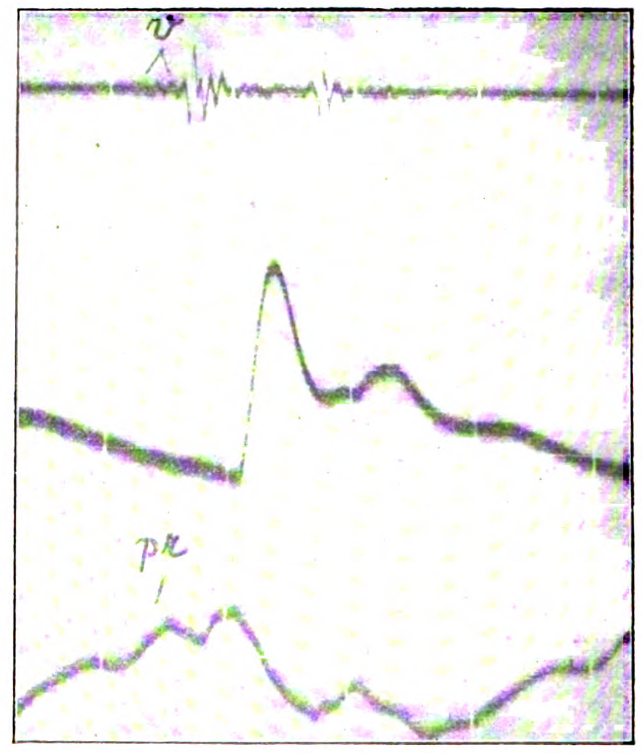


Kurve 6. v = Vorhofschwingung.



Kurve 7.

II. Die registrierten Schwingungen bei unreinem I. Ton (und sonst normalem Herzbefund). (Hierzu Kurve 8.)



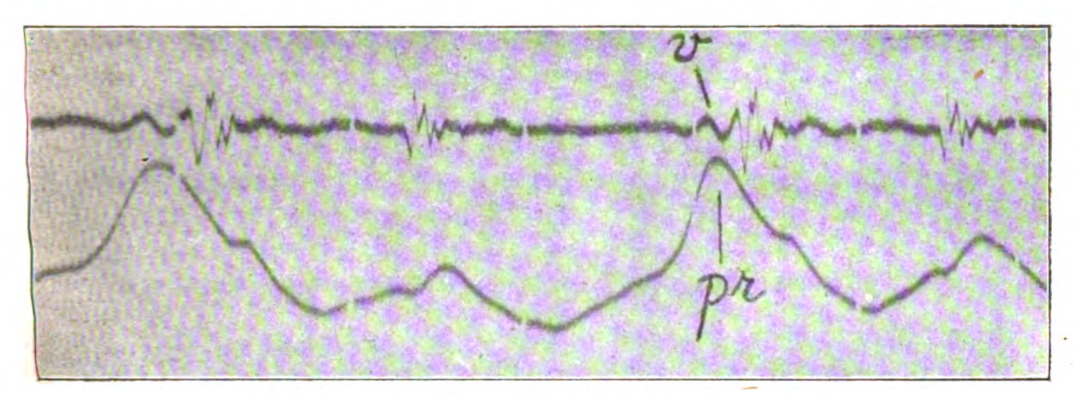
Kurve 8.

Für das Verhalten der mechanischen Schwingungen bei unreinem ersten Ton bringe ich in Kurve 8 ein Beispiel. Die dem ersten Ton entsprechenden mechanischen Schwingungen halten länger an. Auch hier gehen der dem ersten Ton entsprechenden Schwingungsgruppe kleinere Zacken voran, die mit der Vorhofschwankung des gleichzeitig mit registrierten Venenpulses korrespondieren.

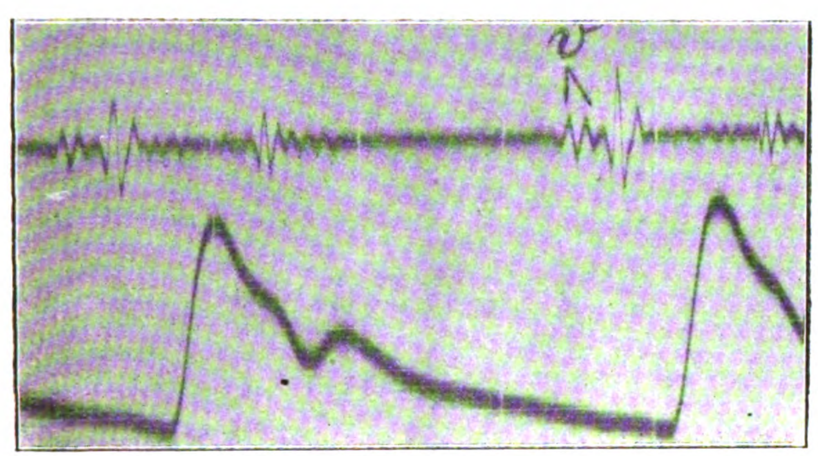
III. Die registrierten Schwingungen bei verstärkter Vorhoftätigkeit.

a) Vorhofschwingungen bei reinen Tönen.

(Hierzu Kurven 9 und 10.)



Kurve 9. pr = Präsystolische oder Vorhofschwankung.



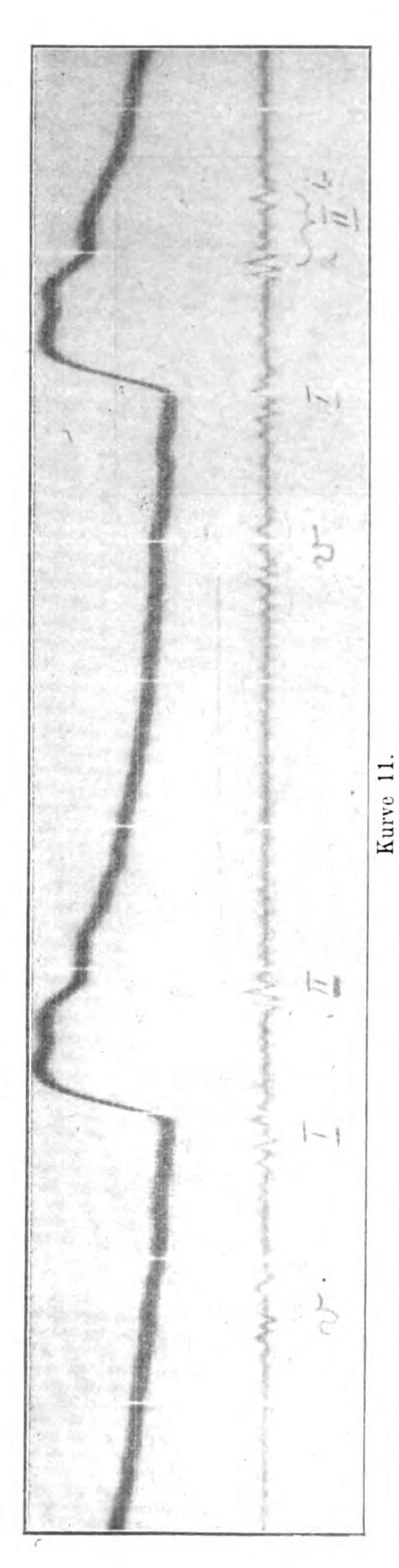
Kurve 10.

Auch bei sonst reinen und normalen Tönen kann die Vorhoftätigkeit verstärkt sein, was sich bei der Auskultation durchaus nicht bemerkbar zu machen braucht. Ich bringe eine Aufnahme in Kurve 9 von einem im ganzen vergrösserten Herzen nach einer schweren Diphtherie, an die sich Lähmungs-Erscheinungen anschlossen. Der Pat. befindet sich noch in klinischer Behandlung.

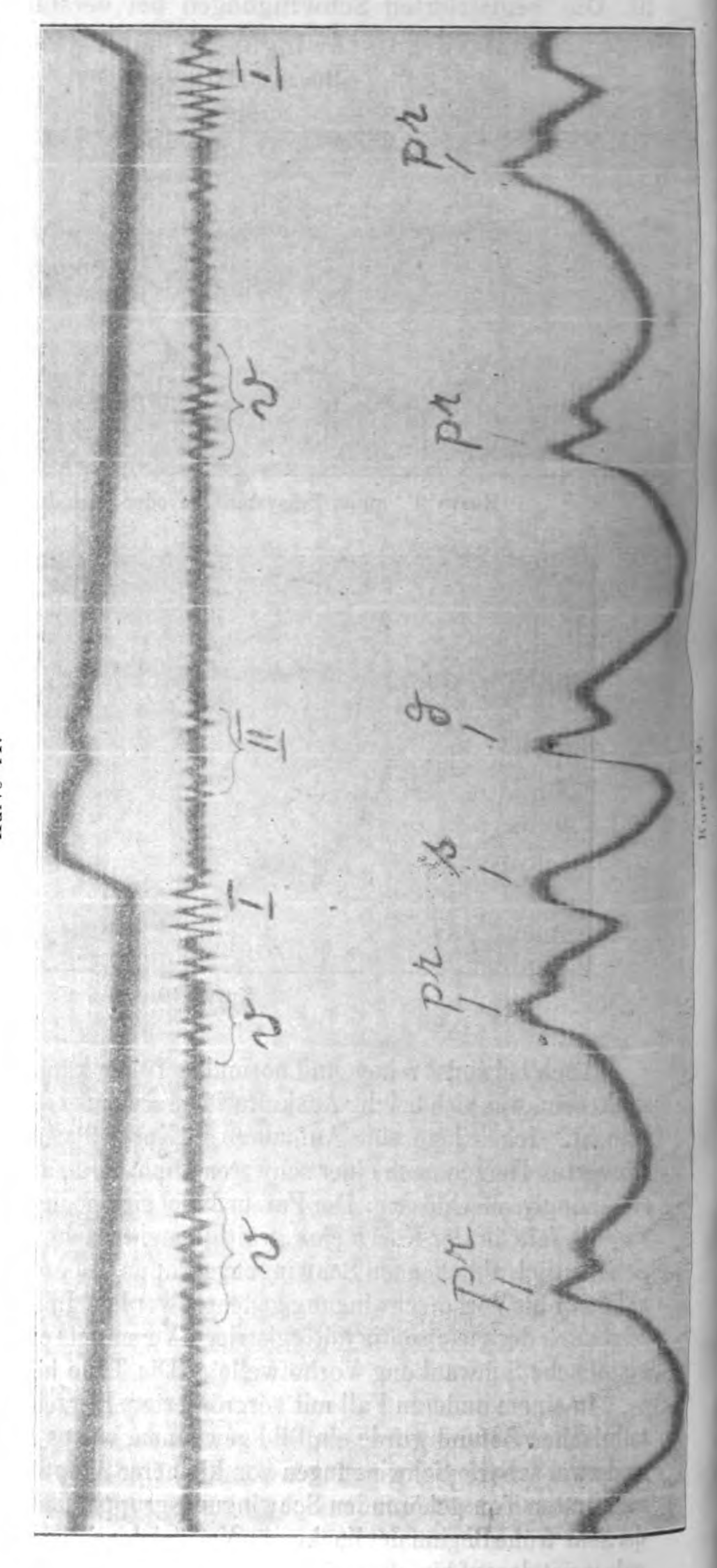
Es fällt in der Kurve eine kräftige mehr flache Schwingung auf, die der sich deutlich abhebenden Schwingungsgruppe des ersten Tons vorangeht. Sie kann nur als Vorhofschwingung gedeutet werden. In Uebereinstimmung damit zeigt auch der gleichzeitig mitregistrierte Venenpuls eine auffallend grosse präsystolische Schwankung Vorhofwelle). Die Töne hörten sich völlig rein an.

In einem anderen Fall mit vergrössertem Herzen aber normalem auskultatorischen Befund wurde ein Bild gewonnen, wie es Kurve 10 darstellt. Hier sind zwei scharfe Schwingungen von kleinerer Amplitude verzeichnet, die der zum ersten Ton gehörenden Schwingungsgruppe deutlich vorangehen. Schon der sehr frühe Beginn der Zacken im Vergleich zu dem mitgezeichneten Radialpuls weist darauf hin, dass die Schwingungen von der Vorhoftätigkeit stammen.





Kurve 11.

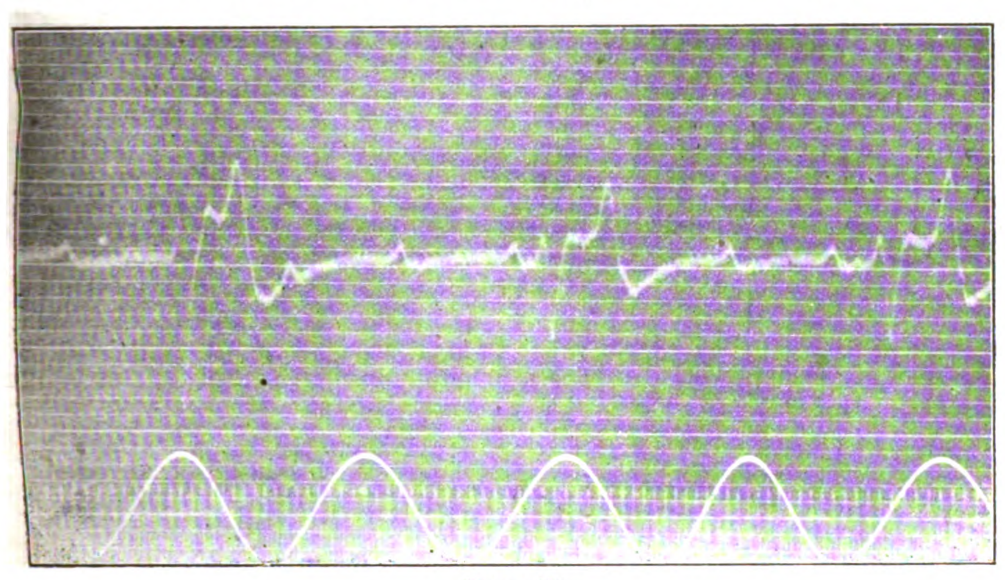


b) Vorhofschwingungen bei verstärkter isolierter Vorhoftätigkeit in einem Falle von Adams-Stocke'scher Krankheit.

(Hierzu Kurven 11—13.)

Der Patient, von dem die Bilder stammen, war vom 6. März bis 2. April 1913 in der Kinik in Behandlung. Er ist 15 Monate später seinem Leiden erlegen. Die Kurven sind in einem Anfalle von Bradykardie gezeichnet.

Man sieht in Kurve 11 vor der zum ersten Ton gehörenden Schwingungsgruppe und zwar durch eine längere Brücke schwingungsfreier Zeit von ihr getrennt die kräftigen isoliert auftretenden Vorhofschwingungen verzeichnet. Die Auskultation ergab zeitweilig ein systolisches Geräusch und zeitweilig einen gespaltenen zweiten Ton.



Kurve 13.

Die Vorhofschwingungen konnten mit Hilfe der Auskultation als ein eigentümliches undeutliches fernes Murmelgeräusch wahrgenommen werden. In der Kurve hingegen kommen sie sehr deutlich zum Ausdruck.

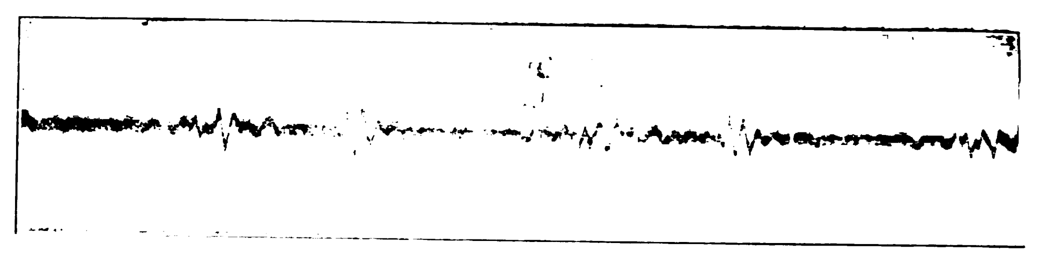
Dass es sich wirklich um Vorhofschwingungen handelt, beweist eine zweite Aufnahme (Kurve 12), in der der Venenpuls mitgezeichnet ist. Man sieht mit den isolierten Vorhofschwingungen der Tonkurve zusammenfallend die isolierte Vorhofschwankung des Venenpulses.

Das zu dem Fall gehörende Elektrokardiogramm ist in Kurve 13 beigefügt.

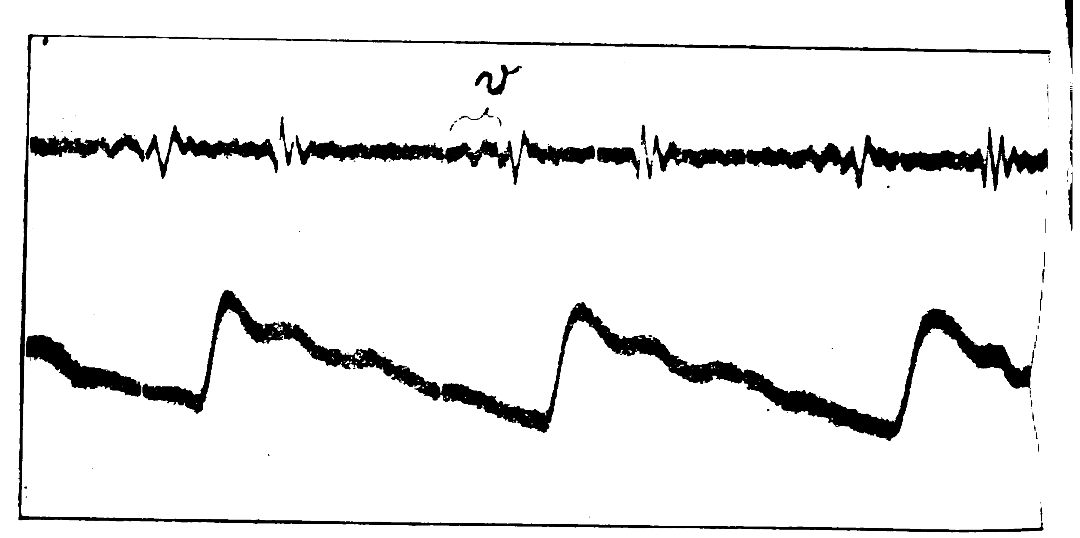
c) Vorhofschwingungen bei Mitralinsuffizienz.

(Hierzu Kurven 14—17.)

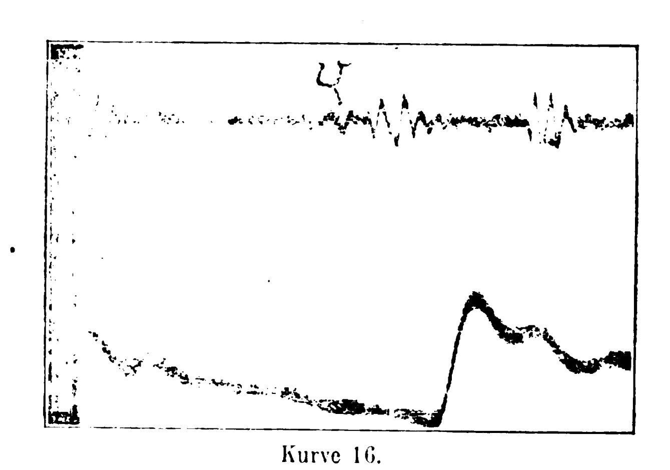
Die bei der Mitralinsuffizienz gesteigerte Arbeitsleistung der Vorhöfe, zunächst des linken, später auch des rechten, lässt nach den vorangegangenen Darlegungen erwarten, dass kräftigere von der Vorhoftätigkeit herrührende mechanische Schwingungen in der Kurve zur Verzeichnung kommen.



Kurve 14.



Kurve 15.



Kurve 16.

Kurve 17.

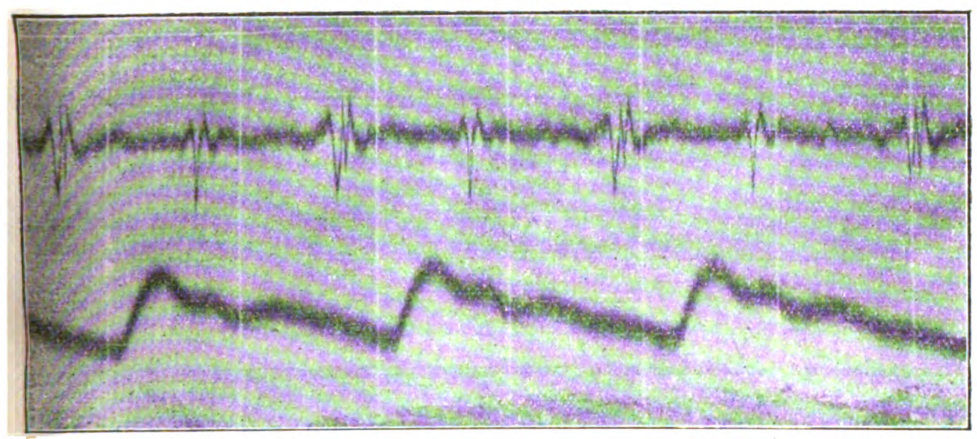
Wir werden demnach ähnliche Bilder erhalten wie in den vorher beschriebenen Fällen der verstärkten Vorhoftätigkeit. Das Geräusch tritt dabei durch die grössere Amplitude der Schwingungen meistens auch durch eine besonders hervortretende Unregelmässigkeit derselben hervor. Das Bild der mechanischen Schwingungen des Geräusches hat dabei den Charakter des Decrescendos.

Kurven 14—17 zeigen Beispiele verschiedener Fälle von den bei kompensierter Mitralinsuffizienz verzeichneten Schwingungen. Der Decrescendocharakter tritt überall deutlich hervor, so dass gegen Ende der Austreibungszeit ein mehr oder weniger langes schwingungsfreies Intervall entsteht. Kurven 16 und 17 stammen von demselben Patienten. In Kurve 17 ist ein stärkerer Grad der Ventildämpfung (geöffnetes Zuleitungssystem) angewandt. Die Vorhofsschwingungen sind aber auch hier gut erkennbar. Sie fallen in das Ende der präsystolischen Schwankung des gleichzeitig mitregistrierten Venenpulses.

IV. Die Kurvenform der registrierten Schwingungen bei kompensierter Mitralstenose.

(Hierzu Kurven 18—22.)

Bei der kompensierten Mitralstenose gelangen Schwingungsformen zur Verzeichnung, die als besonders typisch gelten können. Die Kurven 18 bis 22 entstammen verschiedenen typischen Fällen von kompensierter Mitralstenose mit kräftigem Crescendogeräusch und paukendem ersten Ton.



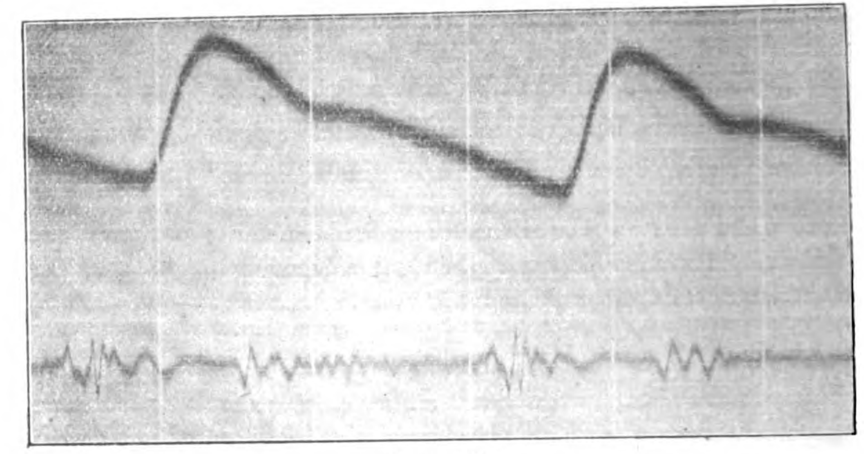
Kurve 18.

Man erkennt leicht die grosse Uebereinstimmung der Kurvenbilder. Es ist zunächst ein mehr oder weniger träger Anstieg bemerkbar, der dem Anschwellen des Crescendos entspricht; darauf folgen die dem Schnapp entsprechenden kräftigen Schwingungen von dem charakteristischen Aussehen, wie es die Bilder zeigen.

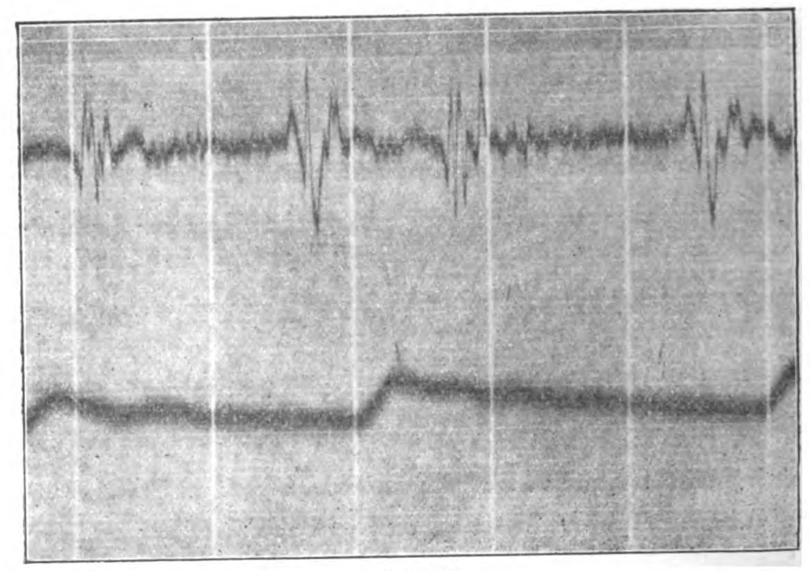
In den meisten Kurven ist gleichzeitig auch ein diastolisches Geräusch zur Darstellung gelangt.

In Kurve 21 sieht man neben dem trägen, dem Crescendo entsprechenden Anstieg noch einige dem Schnapp vorangehende Schwingungen.

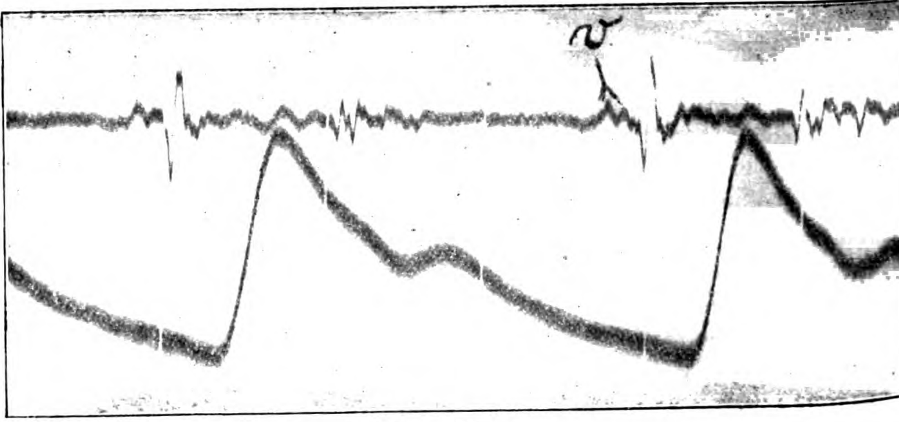




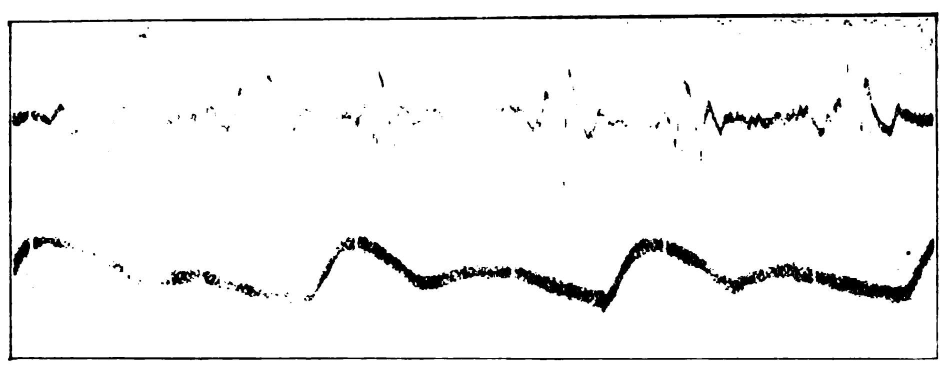
Kurve 19.



Kurve 20.



Kurve 21.



Kurve 22.

V. Die Formen der mechanischen Schwingungen bei den systolischen Stenosengeräuschen.

(Hierzu Kurven 23—27.)

a) Bei der Aortenstenose.

Ich bringe als Beispiel einen typischen Fall dieses Klappenfehlers in drei Aufnahmen bei verschiedenen Graden der Ventildämpfung.

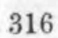
In Kurve 23 ist das Zuleitungsrohr völlig geschlossen. Die Schwingungen sind von grosser kräftiger Anplitude und füllen die Austreibungszeit vollständig aus. In Kurve 24 ist bei der Aufnahme das Zuleitungsrohr wenig, in Kurve 25 mehr geöffnet. Trotz der Dämpfung bleibt der Charakter der mechanischen Schwingungen, die während der ganzen Systole anhalten, gewahrt. Diese Feststellung ist wichtig gegenüber den Schwingungen bei dem systolischen Geräusch der Mitralinsuffizienz, die, wie erwähnt, den Charakter des Decrescendos haben, d. h. die Schwingungen nehmen mit zunehmender Austreibung ab. Durch Anwendung der Ventildämpfung lassen sich diese Dinge gerade bei der Registrierung gut unterscheiden.

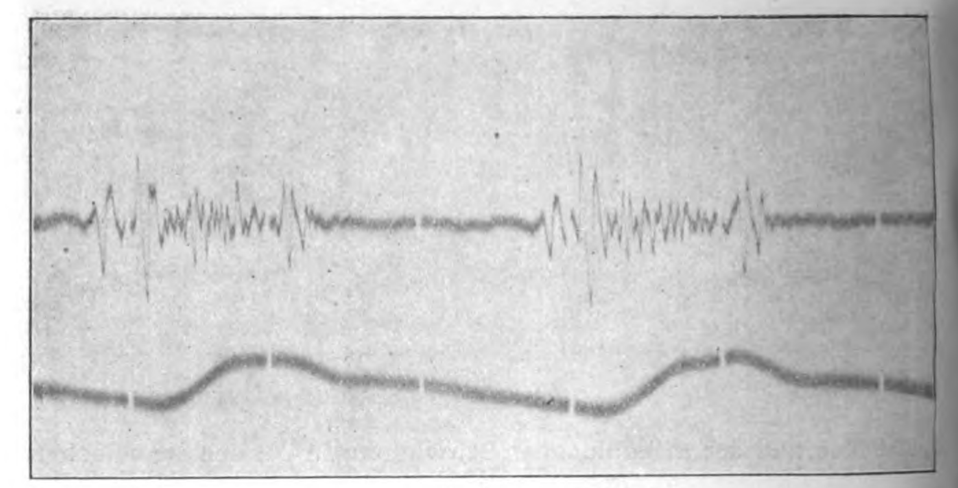
b) Bei der Pulmonalstenose.

Das von der Aortenstenose Gesagte gilt in analoger Weise auch für die Pulmonalstenose. Auch hier füllen die mechanischen Schwingungen die Austreibungsperiode völlig aus. Kurven 26 und 27 stellen Beispiele verschiedener Fälle von Pulmonalstenose dar. Sie sind beide bei mässiger Ventildämpfung aufgenommen. Trotz der Dämpfung sieht man die ganze Systole von Schwingungen ausgefüllt.

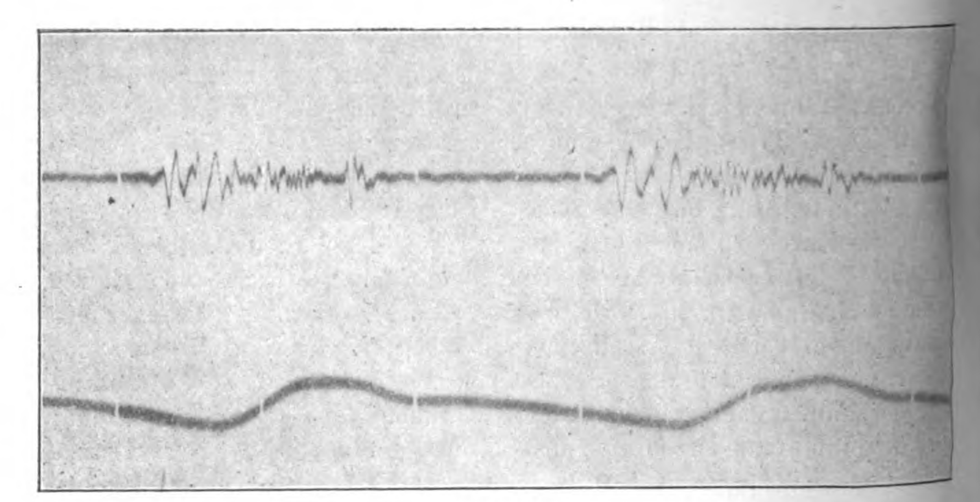
Bemerkenswert in den Kurven bei Pulmonalstenose ist ferner das deutliche Vorhandensein verstärkter Vorhofschwingungen. Es ist nach dem früher Gesagten nicht schwer diese kleinen aber sehr deutlich sich markierenden Schwingungen als Vorhofschwingungen zu erkennen. Es handelt sich wohl um Schwingungen des rechten Vorhofs, der ja bei der Pulmonalstenose schon frühzeitig gesteigerte Arbeit zu leisten hat.

Ebenso wie bei der Aorten- und Pulmonalstenose verhalten sich die mechanischen Schwingungen nach meinen Registrieruntersuchungen beim Septumdefekt.

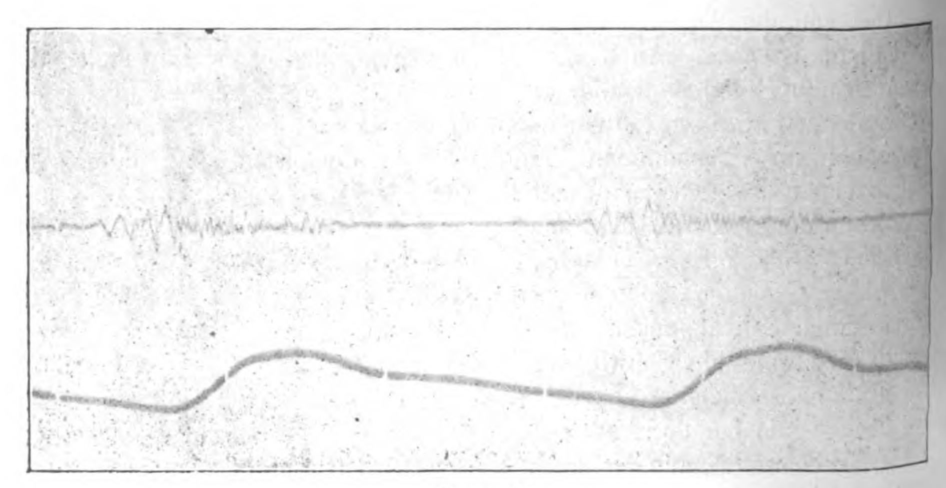




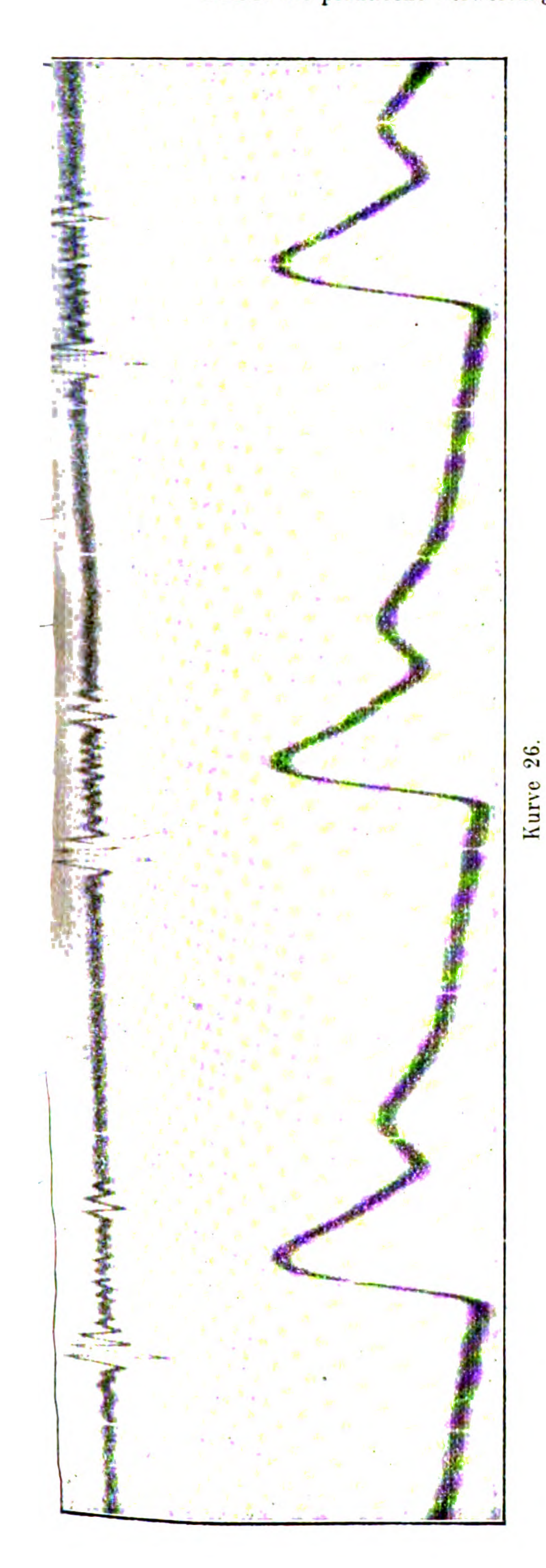
Kurve 23.



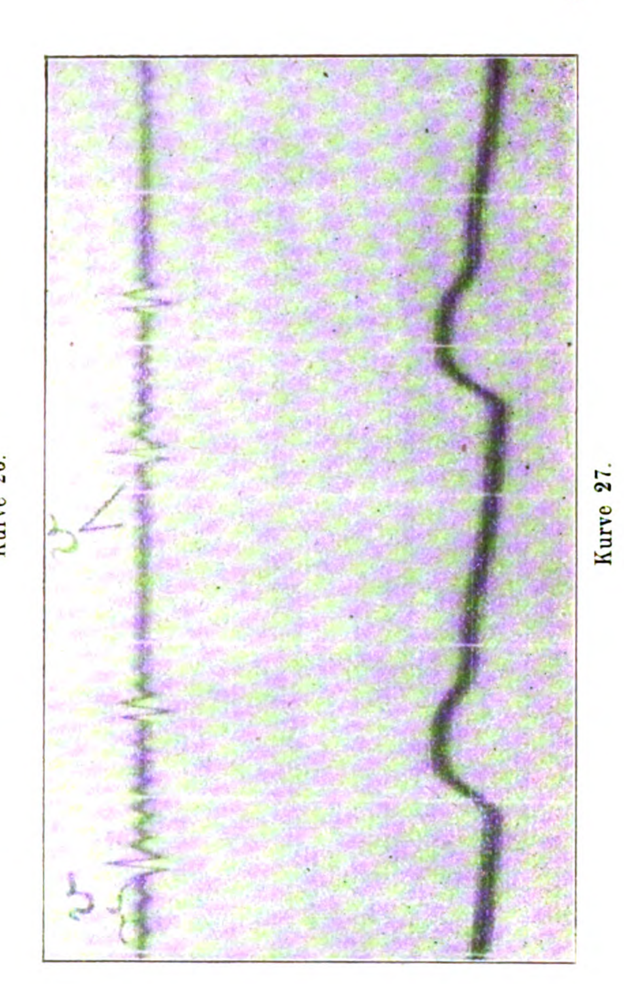
Kurve 24.



Kurve 25.



Kurve 26.



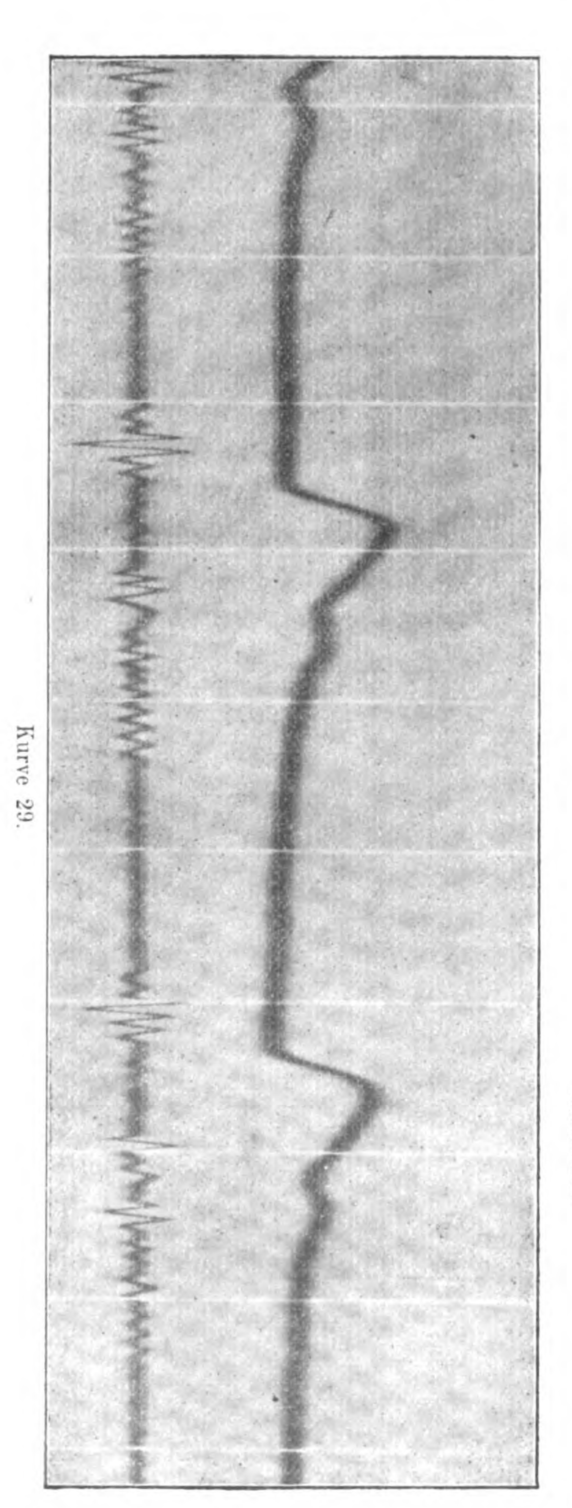
Kurve 27.

VI. Die registrierten Schwingungen bei dem diastolischen Geräusch der Aorteninsuffizienz.

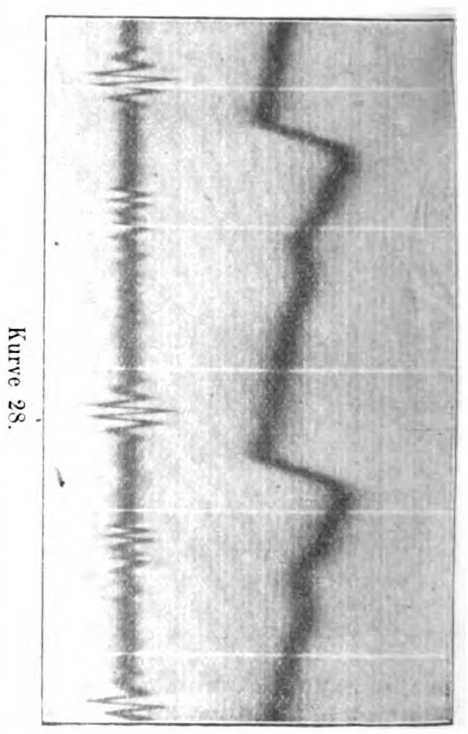
(Hierzu Kurven 28—31.)

Die dem Geräusch entsprechenden mechanischen Schwingungen imponieren im allgemeinen durch ihre längere Dauer als die dem zweiten Ton entsprechende Schwingungsgruppe, wie auch die 4 von verschiedenen Fällen stammenden Beispiele zeigen.

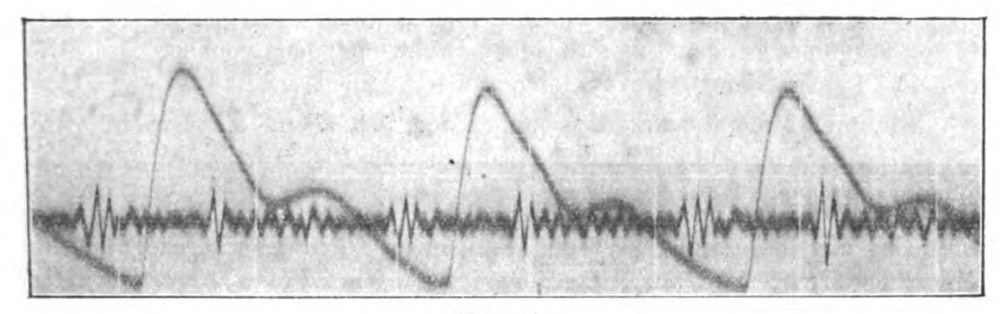
Oft ist der zweite Ton durch ein Geräusch ersetzt. Die zum zweiten Ton gehörenden Schwingungen heben sich dann in der Kurve nicht ab. Ein Beispiel hierfür ist Kurve 28. In anderen Fällen sind die zum zweiten Ton gehörenden Schwingungen als solche neben den sich daran anschliessenden dem Geräusch entsprechenden Schwingungen gut zu erkennen. Beispiele hierfür sind Kurven 29, 30 und 31.



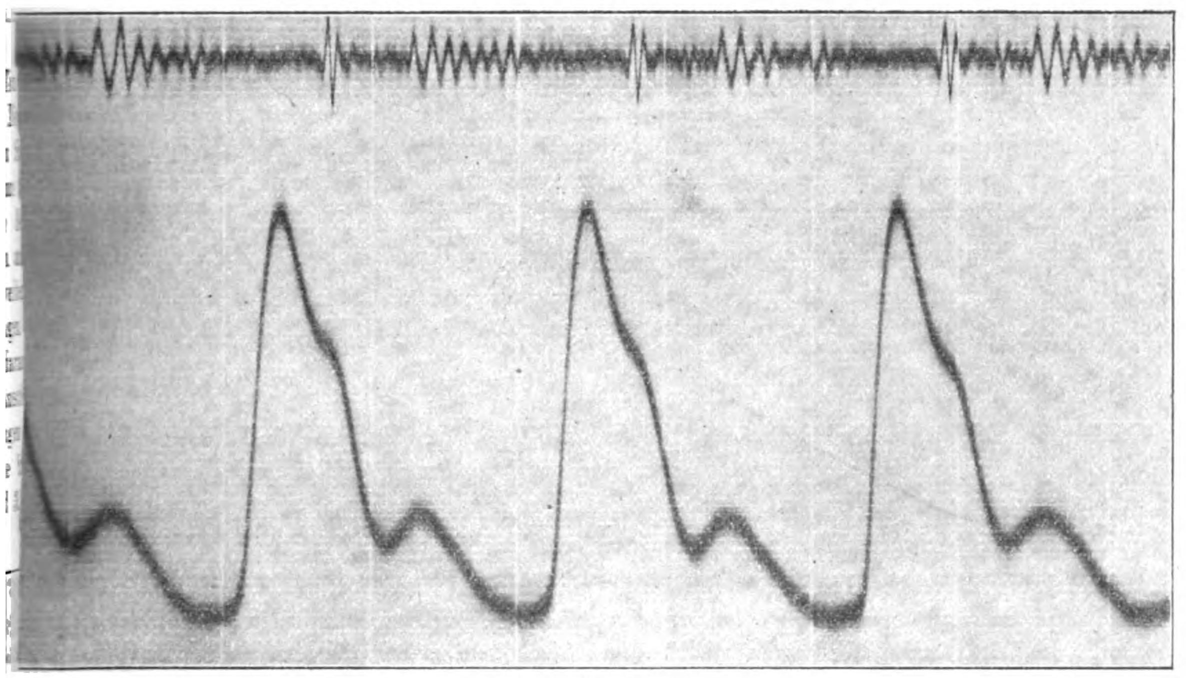
Kurve 29.



Kurve 28.



Kurve 30.



Kurve 31.

Besonders bemerkenswert in dieser Beziehung ist Kurve 31. Man sieht hier nicht nur deutlich die den zweiten Ton erzeugende kurze Schwingungsgruppe, sondern es liegt sogar zwischen ihr und dem nachfolgenden Geräusch ein schwingungsfreies Intervall.

Hier ermöglicht die Registrierung überhaupt erst eine genauere Lokalisation des Geräusches wie es mit Hilfe der Auskultation nicht möglich ist.

Zusammenfassung.

Zusammenfassend ist zu sagen:

Die Registrierung der mechanischen, den Herzschall erzeugenden Schwingungen ist im allgemeinen ergiebiger als die Auskultation.

Es lassen sich

1. Schwingungen zur sichtbaren Darstellung bringen, die als Schallerscheinung entweder garnicht oder doch nur undeutlich wahrgenommen werden können — nämlich die Vorhofschwingungen;



2. einzelne Schallerscheinungen mit Hilfe der Registrierung der entsprechenden mechanischen Schwingungen genauer in die Phasen der Herzrevolution zeitlich lokalisieren;
3. mit Hilfe der Registrierung Bilder gewinnen, die sowohl der Zeitdauer der Schwingungen wie ihrer Form nach für die typischen Vitien charakteristisch sind.

Das gilt insbesondere für die systolischen Stenosengeräusche, für die Mitralinsuffizienz- und die Mitralstenosengeräusche.

Hinsichtlich der Bedeutung der Herzschallregistrierung zur Ermöglichung der Analyse der Venenpulskurve usw. verweise ich auf meine früheren Arbeiten.



XXII.

Aus der II. med. Klinik der Königl. Charité (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kraus) und der Königl. Univ.-Augenklinik (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Krückmann) zu Berlin.

Experimentelle Untersuchungen über die lokale Entstehung lymphozytenähnlicher Zellen am Kaninchenauge.

(Studien an aleukozytären Tieren.)

Von

H. Lippmann und **A. Brückner.**

(Hierzu Tafeln XXII und XXIII und 5 Abbildungen im Text.)

Einleitung.

Die Frage nach dem Ursprunge der Entzündungszellen hat verschiedene Beantwortungen gefunden. Auf der einen Seite standen Autoren, welche für eine ausschliesslich hämatogene Genese eintraten und den Gewebszellen, wenn überhaupt, nur in späteren Stadien während der Reparation eine Rolle zuwiesen. Diese extreme Auffassung besitzt jetzt wohl kaum noch Vertreter. Sie fand ihre Stütze vor allen Dingen in dem Nachweise der Auswanderung der weissen neutrophilen Blutkörperchen aus der Blutbahn. Neben dem hämatogenen Ursprunge haben eine Reihe von Autoren auch schon für frühe Stadien des entzündlichen Prozesses eine lokale Entstehung von Entzündungszellen aus den Geweben des Entzündungsgebietes selbst angenommen. Die Frage, woher diese Zellen im einzelnen stammten, fand allerdings verschiedene Beantwortungen. Maximow (17) glaubt, dass ein grosser Teil derselben Wanderzellen (Polyblasten) seien, die nach Zeiten der Sesshaftigkeit durch den Entzündungsreiz wieder mobil werden können. Er identifizierte sie mit den Lymphozyten des Blutes, die auch selbst durch Emigration aus den Gefässbahnen an der Bildung von Entzündungszellen beteiligt seien. Marchand (16a) vindiziert die gleiche Rolle vor allen Dingen den Adventitialzellen der Gefässe. Neuerdings haben Aschoff und Kiyono (2), der letztere in einer ausführlichen Monographie (14), die Ansicht vertreten, dass Blutzellen aus den Endothelien der Gefässe, vor allem in den grossen Drüsen entständen (Leber und Milz). Die Autoren benutzten die Methode der vitalen Karminspeicherung. Sie fanden karmingespeicherte Zellen in dem Venenblut der genannten Organe. Diese Zellen werden nach ihrer Ansicht in den Lungenkapilllaren zum grössten Teil wieder abgefangen. Die Fähigkeit der Karminspeicherung konnte Kiyono auch bei den Retikuloendothelien der Lymphdrüsen, den Ranvier'schen Klasmatozyten und auch bei den Adventitialzellen nachweisen. Alle diese Zellen werden von Aschoff und Kiyono als eine besondere Gruppe, die sie Histio-



zyten nennen, zusammengefasst und den Blutleukozyten und Blutlymphozyten (myeloische und lymphatische Elemente) gegenübergestellt. Die grossen Mononukleären des Blutes werden als histiozytäre Abkömmlinge angesehen. Die karmingespeicherten Zellen fanden die Autoren dann auch in dem künstlich gesetzten Entzündungsherde (Bindegewebe). Damit war der Nachweis geliefert, dass histiogene Elemente neben hämatogenen im Entzündungsgebiet auftreten.

Mit der Karminspeicherungs-Methode hat Pappenheim (20) eine Nachprüfung der sogleich zu besprechenden Untersuchungsergebnisse von Lippmann und Plesch (15) vorgenommen. Er fand in dem Peritonealexsudat karmingespeicherter Tiere Zellen mit Karminkörnchen im Protoplasma, die er als Abkömmlinge der Klasmatozyten bzw. der Adventitialzellen deutet. Er bestreitet auf Grund dieser Versuche, dass die Serosadeckzellen eine in Betracht kommende Rolle für die Entstehung der Entzündungszellen spielen, wie sie früher u. a. von Weidenreich (28) angenommen und wie sie neuerdings von Lippmann und Plesch auf Grund ihrer Versuche beim aleukozytären Tier behauptet worden war. Die letztgenannten Autoren experimentierten an Meerschweinchen, welche durch intravenöse Injektion von Thorium X ihrer weissen Blutelemente beraubt waren. Sie setzten dann durch Einspritzung von Schweinerotlauf-Bouillon in die Pleurahöhle einen entzündlichen Reiz. Die im Anschluss hieran im Pleuraexsudat auftretenden Zellen konnten nicht aus dem Blute stammen, sondern mussten lokal entstanden sein. Lippmann und Plesch kamen zu dem Resultat, dass hierfür nur die Serosadeckzellen in Frage kommen könnten. Die Adventitia der benachbarten Gefässe war gänzlich unbeteiligt. Des weiteren lieferten die Versuche unter Zuhilfenahme der Blutausstrichmethode den Nachweis, dass die Serosadeckzellen sich nicht nur loszulösen imstande waren, sondern dass sie sich zu teilen und schliesslich morphologisch lymphozytenähnliche Zellen zu bilden vermochten. Auch fungierten sie, bzw. ihre Derivate, als Makrophagen, indem sie rote Blutkörperchen aufnahmen. Die Autoren zogen daraus den Schluss, dass eine lokale Genese von Entzündungszellen von seiten der Serosadeckzellen möglich wäre.

Gegenüber dem oben erwähnten Einwand von Pappenheim, dass es sich um Klasmatozyten bzw. adventitiale Elemente handele, weisen Lippmann und Plesch in einer zweiten Arbeit (16) darauf hin, dass das Pappenheim'sche Experiment an der Peritonealhöhle mit dem Netz (Tâches laiteuses) und Mesenterium, sowie den Darmfollikeln nicht beweisend wäre, da ja aus diesen Organen zellige Elemente ebenfalls auswandern könnten. Das technisch viel schwierigere Experiment an der Pleurahöhle, wo diese Fehlerquelle nicht in Betracht kommt, liefere den sicheren Beweis, dass die Serosadeckzellen zu den oben angegebenen Funktionen fähig sind. Hatte doch auch Pappenheim neben den karmingespeicherten Zellen ungespeicherte Elemente im Peritonealexsudat gefunden, eben nach Lippmann-Plesch die Serosadeckzellen. Die Ansicht, dass diese lediglich abgeschilferte und absterbende Elemente seien, die eine biologische Funktion auszuüben nicht mehr in der Lage wären, sei angesichts der vollkommen eindeutigen Ergebnisse des Pleura-



experiments nicht zutreffend, hatten sich doch an den freien Zellen Teilungen und Phagozytose feststellen lassen. Durch mikroskopische Untersuchung der an die Serosa der Pleura angrenzenden Gewebe glaubten Lippmann und Plesch überdies den Nachweis geführt zu haben, dass die Adventitialzellen der Gefässe hier für die Abstammung der Exsudatzellen keinesfalls in Frage kämen. Diese Zellen zeigten sich in keiner Weise vermehrt oder in Proliferation begriffen. Ein gleiches negatives Ergebnis hatte ein Versuch am Muskel eines aleukozytären Tieres. Hier fand sich lediglich Nekrose und keinerlei Bildung von Entzündungszellen.

Wir können uns hier mit diesen kurzen Ausführungen zur Kennzeichnung des Standes der Frage genügen lassen, da über die reichhaltige Literatur dieses Gebietes gerade in den letzten Jahren ausgezeichnete zusammenfassende Darstellungen erfolgt sind. Es sei nur auf die Arbeiten von Weidenreich (28) und Marchand (16a) verwiesen. Für die hier speziell interessierenden Probleme findet sich eine Zusammenstellung der diesbezüglichen Literatur bereits in der Arbeit von Lippmann und Plesch (16). Es mag aber angezeigt sein, sich kurz über die Methoden, welche hier in Anwendung kommen können, zu orientieren. Die folgenden Darlegungen dürften zur Klarstellung dieses Punktes dienen.

Für die polynukleären Leukozyten im Entzündungsherde ist der hämatogene Charakter zweifellos festzustellen, einerseits durch die bereits von Cohnheim im Mikroskop am heizbaren Objekttische nachgewiesene Emigration, andererseits durch die charakteristische Form und Färbung dieser Zellen. Durch die letzteren Eigenschaften sind sie stets sicher zu identifizieren. Das gleiche gilt jedoch nicht von den einkernigen Zellen im Entzündungsgebiet. Morphologisch und tinktoriell ist mit den gewöhnlichen Methoden eine Identifizierung der im strömenden Blute und im Entzündungsgebiet vorkommenden einkernigen Elemente in der Regel ausserordentlich erschwert, vielfach ganz unmöglich. Aus diesem Umstand erklärt sich im wesentlichen die ganze Kontroverse in der Frage über die Herkunft der einkernigen Zellen im entzündeten Gewebe.

Ueberblicken wir, auf welche Weise eine Identifizierung dieser einkernigen Zellen möglich erscheint, so gelangen wir zu folgenden Gesichtspunkten bzw. Methoden.

I. Postmortale Methoden.

a) Morphologisches Verhalten.

Für die äussere Gestalt der Zellen sind, sofern sie sich aus dem Zellverbande losgelöst haben, vor allem physikalisch-chemische Momente massgebend, so dass Zellen verschiedenen Ursprungs gleiches morphologisches Verhalten hinsichtlich ihrer Gesamtform zeigen können. Deshalb ist durch rein morphologische Merkmale eine Bestimmung der Zellen oft nicht möglich.

b) Tinktorielles Verhalten.

Auf dieses wird von manchen Autoren sehr grosses Gewicht gelegt (Pappenheim). Doch lassen sich hieraus ebenfalls nur bedingte Schlüsse für die Ursprungsfrage ziehen. Die geringere oder grössere Basophilie oder Oxyphilie des Protoplasmas ist wohl dahin zu verwerten, dass jugendliche Zellen basophiles, ältere mehr oxyphiles Protoplasma besitzen [Pappenheim (19)]. Dieses gilt aber anscheinend nicht nur für die freien Blutzellen, sondern auch für freigewordene Gewebselemente (siehe unten unsere Versuche). Aehnliches kann auch für die Kernstruktur als gültig angesprochen



werden, insofern alle jungen Kerne meist die Farbe stärker annehmen als ältere. Jedenfalls ist aber schon hieraus zu entnehmen, dass aus der Farbenreaktion allein ein weiterer Schluss als auf die in dem Moment des Absterbens vorhandenen chemischen Affinitäten der einzelnen Zellbestandteile zu den Farbstoffen nicht gezogen werden kann. Weidenreich hat insbesondere betont, dass transitorische Zustände, abhängig von den jeweiligen Ernährungsverhältnissen, für die Farbenreaktion massgebend sein können. Als Ausnahme wäre die Oxydasereaktion zu nennen, die positiv nur bei Abkömmlingen des myeloischen Systems ausfällt.

II. Vitale Methoden.

1. Als vitale Methode κατ' ἐξοχήν ist der mikroskopische Nachweis der Auswanderung einer Zelle aus einem bestimmten lebenden bzw. überlebenden Gewebe anzusprechen. Das klassische Beispiel bildet ja der Cohnheim'sche Versuch. Für die meisten Fälle aber versagt diese Methode infolge technischer Unausführbarkeit. Das Gebiet ihrer Anwendbarkeit ist daher äusserst beschränkt.

2. Einen wesentlichen Fortschritt in der Benutzung biologischer Methoden bedeutet die vitale Farbstoffspeicherung. Goldmann (7) hat sie zuerst mit Pyrrholblau vorgenommen. In unserer Frage haben sich der Vitalspeicherung mit Karmin vor allem Aschoff und Kiyono bedient (s. o.). Bestimmte Gruppen von Gewebszellen speichern im lebenden Zustande in ihrem Protoplasmaleib den Farbstoff auf. Finden sich die mit Farbstoff gespeicherten Zellen daneben auch im Exsudat oder Blut, so erscheint bei Ausschluss der nachträglichen Phagozytose der Schluss gerechtfertigt, dass diese freien Zellen identisch seien mit den gleichgefärbten Zellen des Gewebes. Auf Grund dieser Methode ist weiterhin gefolgert worden, dass alle diese Zellen mit vitalem Farbenspeicherungsvermögen eine mehr oder weniger grosse innere Verwandtschaft besitzen. So kommen Kiyono und mittelst der gleichen Methode Tschaschin (27) zu dem Resultat, dass die Klasmatozyten, die Retikuloendothelien der Lymphdrüsen, die Milzpulpazellen, die Kupfer'schen Sternzellen der Leber alle gemeinschaftlich zu einer grossen Gruppe gehören. Aschoff belegte die Abkömmlinge dieser Zellgruppe mit dem Namen Histiozyten (s. o.).

Nach Ansicht von Maximow würden zu dieser Zellgruppe auch die Lymphozyten zu rechnen sein, die allerdings niemals vitale Karminspeicherung aufweisen.

3. Eine prinzipielle Neuerung bedeutet die Einführung des Experiments am aleukozytären Tier (Lippmann). Durch intravenöse Injektion von Thorium X gelingt es bei entsprechender Dosierung, die Versuchstiere von allen weissen Elementen frei zu machen (Pappenheim-Plesch). Die Tiere überleben diesen Zustand um 1—2 mal 24 Stunden. Entzündungszellen, die innerhalb dieses Zeitraumes auftreten, können demnach nicht aus dem Blute stammen. Mittels dieser Methode haben, wie oben erwähnt, Lippmann und Plesch in der Pleurahöhle des Meerschweinchens den Nachweis führen können, dass die Serosadeckzellen sich loslösen und im losgelösten Zustande sich zu teilen vermögen. Es treten hierbei dann in späteren Stadien des Experimentes kleine lymphozytenartige Zellen auf, die von den Blutlymphozyten sich schwer unterscheiden lassen.

Eigene Versuche[1].

Durch die Methodik, am leukozytenfreien Tiere zu arbeiten, war die lokale Entstehung von Exsudatzellen sichergestellt. Jedoch erschien es wünschenswert, durch erneute Versuche die Frage noch weiter zu klären

1) Eine erste Mitteilung der Ergebnisse findet sich in den Verhandlungen des Deutschen Kongresses für innere Medizin. 1914. S. 664.



welchen Geweben diese Zellen entstammen können. Insbesondere handelte es sich darum, wiederholt den Nachweis zu erbringen, dass die Fähigkeit, derartige blutzellenähnliche Monozyten zu bilden, auch anderen Geweben als der Adventitia der Gefässe zukäme. Diese Frage konnte in biologischer Methodik nur dadurch gelöst werden, dass man ebenfalls beim aleukozytären Tiere, aber an einem gefässlosen Gewebe experimentierte. Da die Herzklappen infolge ihrer Lage ausscheiden mussten, ergab es sich von selbst an der Hornhaut des leukozytenfreien Tieres zu arbeiten. Hierbei erwies sich das Kaninchen wegen der erheblicheren Grösse des Auges als wesentlich zweckmässiger wie das kleinere Meerschweinchen.

Erst im Laufe unserer Untersuchungen sahen wir, von welch ausschlaggebender Wirkung die Art des entzündungserregenden Reizes, sowohl hinsichtlich der Intensität wie hinsichtlich des Ortes der Applikation war. Wir verwendeten nacheinander Terpentin, Schweinerotlaufbouillon, Jequiritol und Tuberkulin. Die ersten Versuche mit Terpentin zeigten dieses als ein zu starkes Reizmittel. Selbst bei Injektion ganz minimaler Mengen nur intralamellär in die Hornhaut, traten Reaktionen bis in die Uvea hinein auf. Erst das Tuberkulin Rosenbach erwies sich als ein so milder Reiz, dass es damit möglich war, die Reizwirkung auf bestimmte Abschnitte des Auges zu beschränken. Die Schweinerotlaufbouillon und das Jequiritol II standen in ihrer Wirksamkeit zwischen Terpentin und Tuberkulin.

Die Lokalisierung des Reizes war aber unbedingt erforderlich. In den Schnittpräparaten erwies es sich nämlich als unmöglich, näheres über die feinere Struktur der Exsudatzellen auszusagen. Gelang es jedoch bei intralamellärer Injektion, den Reiz so sparsam zu dosieren, dass er auf die Kornea beschränkt blieb, so reagierte nur das im Entzündungsbereich gelegene Endothel der Hornhauthinterfläche mit einem Uebertreten seiner Zellen in das Wasser der vorderen Kammer. Hier konnten durch Punktion die Exsudatzellen im Kammerwasser gewonnen, nach Zentrifugieren unter Hirudinzusatz ausgestrichen und mit den exakten Blutausstrichfärbemethoden untersucht werden. So gelang es bei diesen Versuchstieren, die Form der Hornhautderivatzellen ein für allemal festzulegen. War der Reiz aber bei intrakornealer Injektion stärker dosiert oder wurde das Reizmittel in die vordere Augenkammer gebracht, so wirkte es auf Hornhaut und Iris. Es fanden sich dann im Kammerwasser ausser den Hornhautzellabkömmlingen auch noch die Derivate vom Gewebe der Iris, die sich neben anderen Momenten auch noch durch ihren Pigmentgehalt — ihre physiologische Vitalfärbung — charakterisierten.

Im einzelnen war unsere Versuchstechnik die folgende: Um die Kaninchen aleukozytär zu machen, erhielten diese in die Ohrvene Thorium X, in einer Dosis von 2000 elektrostatischen Einheiten (= 2000000 Mache-Einheiten) pro Kilogramm Körpergewicht. Nach 3—4 mal 24 Stunden war dann in der Regel das Blut frei von weissen Elementen. Kontrolliert wurde dieses durch Entnahme eines Bluttropfens aus dem Ohr und Untersuchung mittels einer der üblichen Zählkammern unter Zusatz

von drei Teilen Essigsäure, wobei wir ohne Rücksicht auf die Netzteilung die ganze Kammer absuchten. Nach Eintritt der Leukozytenfreiheit wurde dann der Entzündungsreiz gesetzt. Nur in vereinzelten Fällen, bei denen die Versuchstiere einzugehen drohten, sahen wir uns, um das Tier nicht umsonst zu verlieren, veranlasst, den Entzündungsreiz vor vollständiger Leukozytenfreiheit des Blutes zu applizieren. Es fanden sich bei diesen nicht ganz reinen Versuchen im Maximum 100—200 weisse Blutkörperchen im Kubikmillimeter. Als beweisend sind natürlich nur Versuche bei vollständig aleukozytären Tieren betrachtet worden.

Den Entzündungsreiz applizierten wir entweder intralamellär in die Kornea oder spritzten das entzündungserregende Agens in die Vorderkammer ein. Im letzteren Falle wurden kleinste Mengen (bis 0,05 ccm) ohne Punktion der Vorderkammer injiziert; bei grösseren Quantitäten wurde zunächst das Vorderkammerwasser abgelassen und dann die entzündungserregende Substanz eingespritzt. Von Wichtigkeit ist die Benutzung sehr feiner, sogenannter Mäuseschwanzkanülen. Bei den intralamellären Injektionen in die Kaninchenhornhaut bietet die Technik bei einiger Uebung keinerlei Schwierigkeiten, wenn der Bulbus zuvor durch entsprechende Handgriffe luxiert und dadurch fixiert wird. (Es gelingt sogar bei entsprechend dünner Kanüle intralamelläre Injektionen in die Meerschweinchenkornea auszuführen.) Um sich bei den Vorderkammerinjektionen ohne Punktion vor einem Abfliessen der injizierten Flüssigkeit zu sichern, muss man die Kanüle sehr schräg durch das Hornhautgewebe hindurchführen, so dass ein Ventilverschluss zustande kommt.

Die Versuchstiere starben bzw. wurden getötet 1—48 Stunden nach der Injektion des entzündungserregenden Agens. Es ergaben sich daher verschieden alte Stadien des entzündlichen Prozesses. Die Untersuchung des Materials erfolgte ausnahmlos im mikroskopischen Schnitt nach Enukleation des Auges am lebenden oder verstorbenen Tiere. Wiederholt mussten wir, da die Versuchstiere öfters nachts eingingen, die Enukleation erst einige Stunden nach dem Tode vornehmen. Wir haben diese Präparate im allgemeinen nicht verwertet, obgleich die Ergebnisse genau die gleichen waren, wie bei dem lebensfrisch gewonnenen Material. Ein guter Anhaltspunkt für die Dauer, die seit dem Tode verflossen ist, bzw. für den Grad der Konservierung des Bulbus ist ja bekanntlich aus der Stärke der kadaverösen Veränderungen in der Netzhaut, speziell der Stäbchen- und Zapfenschicht zu gewinnen.

Die Fixierung der Augen erfolgte, von ganz vereinzelter Anwendung von Formol abgesehen, in angewärmter Zenker'scher Flüssigkeit. Härtung im aufsteigenden Alkohol unter Jodzusatz, Färbung mit Hämatoxylin-Eosin oder nach van Gieson.

In einzelnen wenigen Fällen wurde nur die Hornhaut im Schnittpräparat nach Abkappen derselben untersucht.

Neben den Schnittpräparaten hat sich uns vor allem in analoger Weise wie bei den Lippmann-Plesch'schen Versuchen der Ausstrich der durch Punktion gewonnenen Vorderkammerflüssigkeit und Färbung mit den modernen Blutfärbemethoden als ausserordentlich wertvoll er-



wiesen. Die Punktion erfolgte zu verschiedenen Zeiten nach Einführung des entzündungserregenden Agens. Das Vorderkammerwasser wurde mittels Rekordspritze angesaugt, dann entweder tropfenweise sofort auf den Objektträger gebracht und ausgestrichen, oder zuvor zentrifugiert. Bei der meist geringen Anzahl der Zellen im Vorderkammerpunktat war die letztere Methode in der Regel vorzuziehen. Zur Verhütung der Gerinnung des durch die Entzündung eiweissreichen Vorderkammerwassers wurde vor dem Zentrifugieren ein Schüppchen Hirudin zugesetzt. Vom Zentrifugenröhrchen wurde dann die überstehende klare Flüssigkeitsschicht abgegossen, das Sediment mit einer feinen Kapillarpipette entnommen und durch Nachziehen an der Deckglaskante auf Objektträger ausgestrichen. Von Wichtigkeit ist es, um tadellos konservierte Zellen zu erhalten, dass der Ausstrich sehr dünn ist und schnell trocknet. Die weitere Behandlung der Präparate war genau die gleiche, wie bei der Herstellung von Blutausstrichen. Als Färbung bedienten wir uns der panoptischen Färbung von May-Grünwald-Giemsa. , Die Methodik ist in der Lippmann-Plesch'schen Arbeit (16) bereits geschildert, so dass wir hier von einer Darstellung absehen können.

Naturgemäss wurden für jede Versuchsgruppe Kontrollen angelegt. Auch wurden eine Reihe von aleukozytären Tieren ohne Setzung eines Entzündungsreizes auf ihren mikroskopischen Befund hin untersucht.

Unsere ersten Versuche machten wir mit Terpentineinspritzungen vor allen Dingen aus dem Gesichtspunkte heraus, weil das Terpentin ein exquisites Mittel zur Erzielung von Eiterung darstellt, also leukozytotaktisch auf die Polynukleären wirkt. Sollten durch Versuchsfehler oder infolge früherer Auswanderung noch polynukleäre Zellen im Blut oder in der Umgebung des Entzündungsgebietes sich befinden, so hätten diese jedenfalls angelockt werden müssen. Ausserdem benutzten wir, wie erwähnt, aus den oben dargelegten Gründen abgetötete und virulente Schweinerotlaufbouillon, Jequiritol II in verschiedener Konzentration und Tuberkulin-Rosenbach unverdünnt.

I. Kontrollversuche am Thorium X-vergifteten (aleukozytären) Tier ohne Einführung von Entzündungsstoffen in das Auge.

Derartige Kontrollversuche sind mehrfach gemacht worden, und zwar meist unbeabsichtigt, indem die Tiere starben, ehe eine experimentelle Einführung von Entzündungsstoffen in das Auge stattfinden konnte. Die Augengewebe erwiesen sich bei der mikroskopischen Untersuchung stets in allen Teilen normal, nur vereinzelt fand sich eine leichte Vermehrung der Kerne im subkonjunktivalen bzw. episkleralen Gewebe am Limbus der Hornhaut.

Die intravenöse Injektion verursacht also jedenfalls trotz tödlicher Dosis keine nachweisbaren Veränderungen im Auge selbst, während nach den Versuchen von Abelsdorff (1) und Stargardt (26) bei intraokulärer Einführung schwere Veränderungen im Augeninnern bewirkt werden. Wir fanden insbesondere hier auch keinerlei Pigmentverschiebungen bzw. Atrophien, wie sie von Abelsdorff konstatiert worden sind.



II. Versuche mit Einführung von Entzündungsstoffen.

A. Versuche mit Terpentin.

1. Intralamelläre Injektion.

a) Kontrollversuche am Normaltier.

Die Injektion wurde entweder in die Hornhautmitte oder von oben her in der Nähe des Limbus in die Substanz der Hornhaut ausgeführt. Die Dosierung schwankte zwischen einem kleinen Tropfen bis zu 0,1 ccm. Unmittelbar nach der Injektion zeigte sich eine leichte Vorbuckelung und dichte grauweisse Trübung der Hornhaut im Injektionsbereiche, eine Quaddel. Etwa innerhalb 24 Stunden nach der Injektion stellt sich unter entsprechenden Reizerscheinungen seitens der Bindehaut (Chemosis und Sekretion) eine gelbliche Infiltration in der Umgebung der Quaddel ein. Das Vorderkammerwasser trübt sich. Nach weiteren 12—24 Stunden ist die Hornhaut fast in ganzer Ausdehnung mehr oder weniger getrübt, so dass die Beobachtung der Iris unmöglich wird.

Die histologische Untersuchung ergibt ausnahmslos stärkere Infiltration des Gewebes am Limbus, ausgedehntes Fehlen des Epithels der Kornea, Nekrose des Hornhautstromas im Bereiche der Quaddel. In ihrer Umgebung zeigt sich ein dichtester Infiltrationswall, der in der Hauptsache aus polynukleären Leukozyten gebildet wird. Ob und inwieweit bei dieser Infiltration auch eine Vermehrung der Hornhautstromazellen stattfindet, liess sich aus unseren Präparaten nicht entnehmen. An der Hornhautrückfläche besteht ein mehr oder weniger grosser Defekt im Endothel der Descemet'schen Membran, vor allem entsprechend dem Bereich der Quaddel. Bei längerer Versuchsdauer ist das Endothel auch in den Nachbargebieten abgestossen. Die Vorderkammer ist stets mit eiweissreichem Exsudat erfüllt und enthält zahlreiche freie Zellen. Zum grössten Teil sind es polynukleäre weisse Blutkörperchen, daneben finden sich auch mononukleäre Elemente freilich in weit geringerer Anzahl. Zum Teil enthalten diese einkernigen Zellen Pigmentkörnchen im Protoplasma, zum Teil fehlt ihnen dasselbe. Diese letzteren Zellen zeigen dabei häufig Chromatolyse des Kerns. Die Hauptmenge der Zellen findet sich am Boden der Kammer, wo sie ein kleines Hypopyon bilden.

Die Iris ist in den früheren Stadien (8—9 Stunden) in der Regel ohne wesentlichen Befund. In späteren Versuchsstadien sieht man eine Abschilferung von Zellen von der Vorderfläche der Iris (s. unten). Der Ziliarkörper lässt ausser einzelnen freien Zellen, die sich zwischen den Fortsätzen im vorderen Glaskörperabschnitt finden, keine Besonderheiten erkennen. In einigen Fällen fanden sich vereinzelte Zellen in der physiologischen Exkavation des Sehnervenkopfes frei im Glaskörper.

Soweit feststellbar kamen für die beiden letzteren Orte keine polynukleären Elemente in Betracht.

Eine Untersuchung von Ausstrichen des Vorderkammerpunktates wurde in diesen Fällen nicht vorgenommen.

Es handelt sich demnach beim Normaltier nach intralamellärer Injektion von Terpentin in die Hornhaut um Nekrose im Bereich der un-

mittelbaren Terpentinwirkung, Zellenemigration bzw. -ammigration in einiger Entfernung von dem schädlichen Agens, insbesondere Ansammlung von Zellen in der vorderen Augenkammer. Der hintere Augenabschnitt ist wohl wegen der grösseren räumlichen Entfernung so gut wie unbeteiligt. Je länger die Einwirkung des Terpentins gedauert hat, desto markantere Veränderungen sind zu konstatieren.

b) Versuche bei aleukozytären Tieren.

Die Untersuchungen erstreckten sich auf 25 Augen mit einer Beobachtungsdauer von $^1/_2$ bis 47 Stunden. Zur Veranschaulichung seien im Folgenden einige Protokolle in extenso mitgeteilt:

Kaninchen 26 r.[1]). Versuchsdauer nach der Injektion 18 Std. 30 Min.

2. 12. 1913. 12 Uhr mittags. 3800000 Mache-Einheiten intravenös in die Ohrvene.

5. 12. 1 Uhr 30 Min. nachm. 200 Weisse im Kubikmillimeter.

6. 12. 10 Uhr vorm. Etwa 10 Weisse im Kubikmillimeter. — 5 Uhr 30 Min. nachm. Etwas Terpentin in die Hornhautmitte intralamellär. Quaddel etwa 1,5 : 2,5 mm gross.

7. 12. 8 Uhr vorm. Auge leicht injiziert. Hornhaut im Bereich der Quaddel dicht grau-weiss getrübt, etwa wie unmittelbar nach der Injektion. — 12 Uhr mittags. Tier mit Chloroform getötet.

Anatomische Untersuchung: Subkonjunktivales Gewebe am Limbus kernreich („kleinzellig infiltriert"). Hornhautepithel zum Teil defekt, Lamellen aufgequollen, im Bereich der Quaddel ohne Kerne. In den übrigen Teilen der Hornhaut zum Teil vielleicht Kernvermehrung. Endothel der Descemet ausgedehnt in Abstossung und zum Teil anscheinend in Degeneration. Vorderkammer und Hinterkammer von Exsudat erfüllt. In der Irisvorderfläche springen einzelne Zellen auffallend weit vor, so dass man den Eindruck hat, als ob sie im Begriff wären, sich abzustossen (siehe Taf. XXII, Fig. 1).

Kaninchen 25 r. Versuchsdauer nach der Injektion 27 Std.

2. 12. 1913. 12 Uhr mittags. 4100000 Mache-Einheiten intravenös in die Ohrvene.

5. 12. 2 Uhr nachm. 0 Weisse im Kubikmillimeter. — 2 Uhr 45 Min. nachm. Spur Terpentin in die Hornhautmitte injiziert.

6. 12. 9 Uhr vorm. Spur Sekret im Bindehautsack. Kornea im Zentrum grau-weiss getrübt. — 5 Uhr 45 Min. nachm. Status idem. Tier mit Chloroform getötet.

Anatomischer Befund: Mässige Infiltration des subkonjunktivalen Gewebes. Hornhaut im Bereich der Quaddel nekrotisch, sonst vielleicht geringgradige Kernvermehrung. Endothel stellenweise in Abstossung, aber nicht sehr ausgiebig. In der Vorderkammer ganz vereinzelte freie Zellen mit Pigment, Exsudat in geringer Menge. Ziliarfortsätze ganz frei. Offenbar ist der Reiz zu gering gewesen, um stärkere Entzündungserscheinungen auszulösen.

Kaninchen 14 r. Versuchsdauer nach der Injektion etwa 36 Std.

7. 11. 1913. 1 Uhr nachm. 3300000 Mache-Einheiten intravenös in die Ohrvene.

10. 11. 2 Uhr nachm. 600 Weisse im Kubikmillimeter.

11. 11. 12 Uhr mittags. 0 Weisse im Kubikmillimeter. — 12 Uhr 30 Min. nachm. Etwa 0,1 Terpentinöl intrakorneal vom Limbus her in die obere Hornhauthälfte injiziert.

12. 11. 9 Uhr vorm. Oben etwas Chemosis neben der Injektionsstelle. Graugelbe Verfärbung der Bindehaut (Nekrose), Kornea oben grau getrübt.

13. 11. 11 Uhr vorm. Oben neben dem Limbus Nekrose in der Bindehaut. Kornea oben diffus grau-weiss getrübt. Tier nachts darauf gestorben.

14. 11. 9 Uhr vorm. Enukleation post mortem.

1) d. h. Rechtes Auge vom Versuchstier 26.

Anatomischer Befund: Ausgedehnte Infiltration im subkonjunktivalen Gewebe neben dem Limbus. Hornhaut in der oberen Hälfte gequollen und nekrotisch. Endothel in Abstossung. An der Hornhauthinterwand finden sich zahlreiche Zellen mit Pigmentkörnchen (Taf. XXII, Fig. 2). Exsudat in der Vorderkammer. Hinterer Abschnitt frei.

Kaninchen 29 l. Versuchsdauer nach der Injektion 47 Std.

9. 1. 1914. 1 Uhr nachm. 4180000 Mache-Einheiten intravenös in die Ohrvene.

12. 1. 12 Uhr mittags. 200 Weisse im Kubikmillimeter. — 4 Uhr nachm. 0 Weisse im Kubikmillimeter. Intrakorneal in der oberen Hornhauthälfte 5 mm grosse Quaddel mit Terpentin.

13. 1. 3 Uhr nachm. Auge fast reizlos. Zarte Kornealtrübung. Pupille weit.

14. 1. 9 Uhr vorm. Zarte Hornhauttrübungen entsprechend der Injektionsstelle. — 3 Uhr nachm. Tier †. Enukleation.

Anatomischer Befund: Hornhautkerne zum grössten Teil überhaupt nicht gefärbt, nur in den Randteilen noch vereinzelte Kerne zu sehen. Subkonjunktivales Gewebe ebenfalls z. T. nekrotisch. Endothel der Descemet zum grössten Teil zerstört, in den Randteilen noch leidlich erhalten. In der Vorderkammer eine mässige Menge von pigmenthaltigen Zellen. Ziliarfortsätze stark blasig gequollen. Vor der Pupille im Glaskörper einzelne freie Zellen.

Als Ergebnis der erwähnten und der übrigen nicht in extenso mitgeteilten Versuche ist folgendes zu konstatieren:

Im Limbus ist in der Regel eine erhebliche Kernvermehrung vorhanden, die im allgemeinen mit zunehmender Dauer des Versuches sich verstärkt. Im Bereiche der Injektion ist das Hornhautgewebe nekrotisch, zum Teil auch blasig aufgetrieben. Kernfärbungen sind an der Stelle der Quaddel nicht mehr nachzuweisen, vereinzelt ist in der Umgebung derselben mitunter wohl eine leichte Kernvermehrung vorhanden. Diese wird aber oft nur durch stärkere Färbbarkeit der Kerne vorgetäuscht. Der dichte Infiltrationswall, wie er beim Normaltier konstant vorkommt, fehlt hier gänzlich. Das Hornhautepithel ist mehr oder weniger vollständig zugrunde gegangen. Das Hornhautendothel ist in Versuchen von kurzer Dauer zum Teil defekt. Freie Zellen in der Vorderkammer sind aber noch nicht nachweisbar. Je länger der Versuch dauert und je stärker die Dosis ist, umso erheblicher ist die Degeneration, aber auch die Abstossung von Hornhautendothelien in das Kammerwasser. Wir sehen mitunter das Endothel in grossen Fetzen sich loslösen, in Zellverbänden in die Vorderkammer übertreten, bzw. im unteren Kammerwinkel sich ablagern; auch begegnen wir den abgestossenen Hornhautendothelien auf der Vorderfläche der Iris. Die Vorderkammer ist fast gänzlich von Fibrin bzw. Eiweissgerinnsel erfüllt. An der Irisvorderfläche sind bei stärkerer Dosierung und im allgemeinen parallel mit der Versuchsdauer einzelne Gewebszellen in Loslösung zu sehen (Fig. 1). Diese finden sich dann auch frei in der Vorderkammer, im Kammerwinkel und an der Hornhauthinterwand (Fig. 2). Sie unterscheiden sich von den ebenfalls einkernigen endothelialen Elementen durch ihren Pigmentgehalt im Protoplasma. Dieser schwankt von wenigen Körnern, die den Kern deutlich durchschimmern lassen, bis zu dichter Pigmentinfiltration des Zellleibes, durch welche der Kern dem Blick vollständig entzogen wird: man sieht dann nur ein kugeliges Pigmenthäufchen. Auf Einzelheiten der Zellgestaltung



sowohl der Endothelien wie der Irispigmentzellen wird weiter unten bei Besprechung der Ausstrichpräparate eingegangen werden.

Von geringerer Wichtigkeit sind die Veränderungen im hinteren Bulbusabschnitt. Hier finden wir vereinzelt blasige Quellung der Ziliarfortsätze in ähnlicher Weise, nur lange nicht in so erheblichem Grade, wie bei den Versuchen mit Vorderkammerinjektionen (s. u.). Vereinzelt sind auch freie Zellen vor und zwischen den Ziliarfortsätzen im Glaskörperraum zu sehen. Nur in zwei Fällen liessen sich freie Zellen vor dem Sehnerven im Glaskörper nachweisen (46 r. nach $18^1/_2$ stündiger, 29 l. nach 47 stündiger Beobachtungsdauer). In beiden Fällen war die Dosierung ziemlich ausgiebig.

Wir können also zusammenfassend folgendes Resultat der Versuche mit intrakornealer Injektion von Terpentin beim aleukozytären Tier feststellen: am unmittelbaren Orte der Terpentinwirkung Nekrose des Gewebes, in grösserer Entfernung Abstossung von Zellen seitens der Wandauskleidung der Vorderkammer: des Hornhautendothels und der Irisoberfläche. Das Irisgewebe selbst ist nicht verändert, insbesondere findet sich keine Kernvermehrung oder Hyperämie. Vereinzelt tritt Quellung der Ziliarfortsätze und damit im Zusammenhang stehend Veränderungen des Eiweissgehaltes der vorderen Augenkammer auf. In zwei Fällen fanden sich freie Zellen vor der Papille im Glaskörper.

Polynukleäre Elemente fehlten beim aleukozytären Tier vollkommen.

2. Injektion in die Vorderkammer.

a) Kontrollversuche am Normaltier.

Folgendes Protokoll gibt einen Eindruck von der sehr starken Wirkung des Eingriffes:

Kaninchen 48 l. Versuchsdauer nach der Injektion 78 Std.

18. 2. 1914. 12 Uhr 15 Min. nachm. Nach Ablassen von etwas Kammerwasser Tropfen Terpentin in die Vorderkammer injiziert. — 4 Uhr 15 Min. Terpentintropfen graugelb. Punktion der Vorderkammer, Ausstriche.

20. 2. 9 Uhr vorm. Nochmalige Vorderkammerpunktion. Auge stark gereizt. Hornhaut diffus getrübt.

21. 2. 9 Uhr vorm. Auf der Iris eitrige Klümpchen. — 3 Uhr 15 Min. nachm. Nochmals Punktion. Ausstriche. — 6 Uhr nachm. Tier getötet. Enukleation.

Anatomischer Befund: Kornea zum grossen Teil ohne Kernfärbung. In den Randpartien ausgedehnte Infiltration, fast ausschliesslich aus polynukleären, zum Teil in Zerfall befindlichen Elementen gebildet. Hornhautendothel ausgedehnt fehlend. Vorderkammer von eiweissreichem Exsudat ausgefüllt. Unten im Kammerwinkel Hypopyon, bestehend aus Eiterzellen, aber auch aus zahlreichen pigmentierten Elementen. Auf der einen Irishälfte in Entwickelung begriffenes Granulationsgewebe (?); in diesem Terpentintröpfchen, die sich auch im Irisgewebe selbst finden. Die Iris kernreicher als normal. In den vorderen Schichten allerdings stellenweise sehr schlechte Kernfärbung. Ziliarkörper blasig (zum Teil auf die wiederholte Punktion zurückzuführen). Starke Auswanderung von polynukleären pseudoeosinophilen, daneben auch Abstossung von pigmenthaltigen Zellen. Im Glaskörper einzelne freie Zellen vor der Limitans interna. In der Retina sind die nervösen Zellen zum Teil in Degeneration. Im Vorderkammerpunktat (Ausstrich) finden sich polynukleäre Zellen (Taf. XXII, Fig. 3a), ausserdem pigmentierte Elemente, die vereinzelt rote Blutkörperchen aufgenommen haben



(Taf. XXII, Fig. 3b), sowie einzelne einkernige Zellen ohne Granulation im schw[illegible] Zytoplasma (Taf. XXII, Fig. 3c). Diese könnten als Lymphozyten gedeutet w[illegible]

Als Resultat wäre demnach zu notieren: Nekrose am Or[illegible] Terpentinwirkung und in unmittelbarer Nachbarschaft. Entsprechen[illegible] längeren und intensiveren Einwirkung (Vorderkammer) des entzündl[illegible] Reizes gegenüber der intralamellären Injektion ist jetzt auch der Z[illegible] körper stark beteiligt. Dieses äussert sich durch Zellabgabe in den G[illegible] körper und zwar zum Teil von polynukleären, zum Teil von m[illegible] nukleären Elementen. Die sehr starke blasige Quellung ist wohl si[illegible] mit auf die wiederholten Punktionen zurückzuführen [Greeff (11)].

Charakteristisch ist der Befund durch das Ueberwiegen der p[illegible] nukleären Zellen sowohl in der Hornhaut und der Vorderkammer, [illegible] auch im vorderen Glaskörperabschnitt.

b) Versuche mit Terpentininjektion in die Vorderkammer am aleukozytären Tier.

Unsere Beobachtungen beziehen sich auf 20 Augen. Die Versu[illegible] dauer betrug 1 bis 47 Stunden. Bei der Dosierung waren ebenfal[illegible] hebliche Differenzen gegeben.

Bei Injektion kleinster Mengen (kleiner Tropfen Terpentin) [illegible] vor der Einspritzung keine Vorderkammerpunktion ausgeführt, sonst [illegible] stets das Kammerwasser abgelassen und dann erst das Terpent[illegible] jiziert. In dem einen Versuch wurde auch das Kammerwasser mit [illegible] Spritze aufgesogen, dann mit Terpentin gemischt und nun eine Reinjekt[illegible] in die Vorderkammer vorgenommen. Die nachfolgenden Protokolle geb[illegible] eine Uebersicht der verschiedenen Stadien und Grade der Reaktion.

Kaninchen 47 l. Versuchsdauer nach der Injektion 1 Std.

17. 2. 1914. 1 Uhr nachm. 3900000 Mache-Einheiten intravenös in die Ohrvene.

20. 2. 3 Uhr nachm. 0 Weisse im Kubikmillimeter. Tier sehr elend. — 4 Uhr 15 Min. nachm. Etwas Terpentin in die Vorderkammer ohne Punktion derselben. — 5 Uhr 20 Min. nachm. Tier getötet.

Anatomischer Befund: Hornhaut bis auf einzelne kleinste Terpentintröpfchen in den tiefsten Schichten des Stromas ohne Abweichung. Kleine Terpentintropfen [illegible] der Vorderkammer und im Pupillarteil der Iris. Hornhautendothel stellenweise gequollen, zum Teil völlig fehlend. Lange Bänder von Endothelzellen liegen frei in der Vorderkammer; einzelne dieser Zellen scheinen sich aus dem Verbande loszulösen und rundliche Gestalt anzunehmen. An der Irisvorderfläche einzelne stark vorspringende pigmenthaltige Zellen. Vorder- und Hinterkammer durch seröses Exsudat ausgefüllt. Die Ziliarfortsätze sind sehr stark gequollen und hierdurch enorm vergrössert. Einzelne freie Zellen zwischen denselben. Seröses Exsudat im vorderen Teil des Glaskörpers und auf den unteren Partien der Retina. Degenerationsveränderungen der Ganglienzellen und der Netzhaut (hier ohne Interesse).

Kaninchen 39 l. Versuchsdauer nach der Injektion 7 Std. 30 Min.

27. 1. 1914. 2 Uhr nachm. 3620000 Mache-Einheiten intravenös in die Ohrvene.

29. 1. 11 Uhr 45 Min. vorm. 200 Weisse im Kubikmillimeter.

30. 1. 11 Uhr vorm. 0 Weisse im Kubikmillimeter. Punktion der Vorderkammer, sodann Injektion von einem Tropfen Terpentin in dieselbe. — 4 Uhr 30 Min. nachm. Exsudat in der Vorderkammer, namentlich im Bereich des Terpentintropfens. Vorderkammer punktiert. Ausstriche. — 6 Uhr 35 Min. nachm. Tier gestorben.



Anatomischer Befund: Hornhautepithel fehlt fast in ganzer Ausdehnung. Stroma ohne Befund. Endothel der Hornhaut zum grössten Teil in Quellung und Abstossung, zum grössten Teil fehlend. In der Vorderkammer spärliche mononukleäre Zellen, zum Teil mit länglichem Kern, der in der Mitte blasser erscheint, wie im Begriff, sich amitotisch zu teilen (Taf. XXII, Fig. 4a). Ganz vereinzelte pigmentierte Zellen im Kammerwinkel. Iris ohne wesentliche Abweichung, Ziliarfortsätze stark gequollen. Einzelne freie Zellen auf der Limitans interna der Retina.

Kaninchen 40 r. Versuchsdauer nach der Injektion 30 Std.

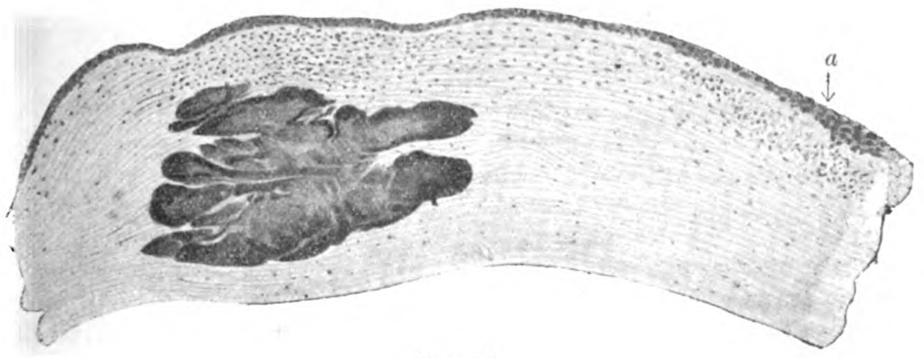
26. 1. 1914. 12 Uhr mittags. 3900000 Mache-Einheiten intravenös in die Ohrvene.

29. 1. 11 Uhr 30 Min. vorm. 400 Weisse im Kubikmillimeter.

30. 1. 11 Uhr vorm. 0 Weisse im Kubikmillimeter — 12 Uhr mittags. Ein Tropfen Terpentin in die Vorderkammer (ohne Punktion). — 4 Uhr 15 Min. nachm. Oben gelblicher Terpentintropfen in der Vorderkammer. Fibrin vor der Pupille. Iriszeichnung verwaschen.

31. 1. 10 Uhr 30 Min. vorm. Graugelbe Infiltration des Terpentintropfens. — 11 Uhr vorm. und 5 Uhr nachm. Punktion der Vorderkammer. — 6 Uhr nachm. Tier getötet.

Anatomischer Befund: Im Punktat sind in mässiger Menge pigmenthaltige Zellen nachweisbar, von denselben gibt Fig. 4 (Taf. XXII) ein Bild. Schnittpräparat: Hornhautepithel fehlt fast durchgehends. Im Parenchym findet sich an einer Stelle nahe dem Limbus ein kleiner Terpentintropfen, der bei der Hämatoxylinfärbung violett gefärbt ist. In seiner Umgebung ist eine dichte Infiltration im Hornhautparenchym vorhanden. Besonders stark ist sie zwischen Oberfläche und Tropfen. Auch zwischen Deszemet und Tropfen sind Kerne vorhanden. Die Infiltration an den vorderen Schichten geht bis an die Gefässe des Limbus heran, der selbst mässigen Kernreichtum im subkonjunktivalen Gewebe erkennen lässt [Textfig. 5 bei a[1])]. Nach der Hornhaut-



Figur 5.

mitte zu ist die Kornea vollständig kernlos, nekrotisch. Im Infiltrationsgebiet sind die Kerne häufig wie fragmentiert. Irgendwelche Anzeichen, dass es sich um polynukleäre Elemente handeln könnte, sind nicht vorhanden. Das Endothel fehlt auf grosse Strecken. Stellenweise sind die Endothelkerne an Ort und Stelle noch zu sehen. Hier ist deren Protoplasma dann stark blasig aufgetrieben. An mehreren Stellen sieht man die Zellen sich loslösen und sich in die Kammer abstossen. Die vordere Augenkammer ist nur zum Teil vorhanden (eine Stunde vor dem Tode punktiert). Der Rest der Kammer ist mit serösem Exsudat erfüllt, einzelne pigmentierte Zellen sind in derselben zu sehen. Die Iris zeichnet sich durch schlechte Kernfärbung

1) Anmerkung: Der Uebersichtlichkeit wegen geben wir die Erklärung auch der Textfiguren am Schluss der Arbeit.



in ihren vorderen Partien aus. Abstossung von Zellen aus der Vorderfläche ist nicht sicher nachweisbar. Die Ziliarfortsätze sind stark gequollen und zeigen zum Teil freie Zellen zwischen sich. Vor der Papille sind vereinzelt freie Zellen im Glaskörper zu sehen.

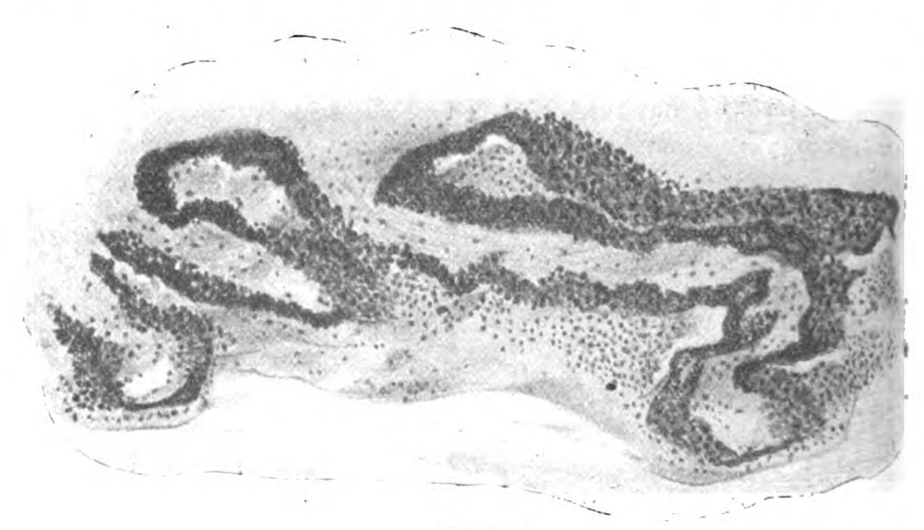
Kaninchen 60 r. Versuchsdauer nach der Injektion etwa 36 Std.

18. 3. 1914. 2 Uhr nachm. 3400000 Mache-Einheiten intravenös in die Ohrvene.

21. 3. 10 Uhr vorm. Weniger als 50 Weisse im Kubikmillimeter. — 11 Uhr vorm. Etwas Terpentin in die Vorderkammer ohne Punktion.

23. 3. Nachts (früh) †. — 10 Uhr vorm. (also post mortem). Terpentintropfen graugelb oben in der Vorderkammer zu sehen. Punktion der Vorderkammer. Vorderkammerpunktat zusammen mit 60 l., 58 r. und l., die vollkommen gleich behandelt waren, mit Hirudin zentrifugiert. Ausstriche. — 10 Uhr 30 Min. Enukleation.

Anatomischer Befund: Ausstrich bietet ähnliche Zellen, wie bei 40 r (Fig. 4), zum Teil Endothel-, zum Teil pigmenthaltige Zellen. Schnittpräparat: Kornea zeigt keine Kernfärbung mehr. Das Endothel auf grosse Strecken fehlend, vereinzelt sehr



Figur 6.

deutliche Abstossung zu sehen. Auch finden sich freie Endothelzellen in der Vorderkammer ebenso wie pigmenthaltige Zellen. Zwischen den Fortsätzen des Ziliarkörpers massenhafte Zellen, die zum grossen Teil dicht pigmentiert sind (Textfig. 6). Sie sind zum Teil genau so beschaffen, wie die noch im Gewebsverbande befindlichen pigmentierten Ziliarepithelzellen. Die Ziliarfortsätze sind mässig stark gequollen (Fig. 6). Fig. 7a (Taf. XXII) zeigt eine sich loslösende Zelle. Neben den pigmenthaltigen freien Zellen finden sich auch solche ohne Pigment, die in ihrer Struktur mit den unpigmentierten Ziliarepithelien übereinstimmen (Taf. XXII, Fig. 7b).

Kaninchen 29 r. Versuchsdauer nach der Injektion 47 Std.

9. 1. 1914. 1 Uhr nachm. 4180000 Mache-Einheiten intravenös in die Ohrvene.

12. 1. 12 Uhr mittags. 200 Weisse im Kubikmillimeter. — 4 Uhr nachm. 0 Weisse im Kubikmillimeter. Nach Punktion der Vorderkammer etwa 0,2 Terpentin in dieselbe injiziert.

13. 1. 3 Uhr nachm. Zarte Hornhauttrübung. Kammerwasser vielleicht Spur getrübt.

14. 1. 9 Uhr vorm. Hornhaut diffus getrübt. Stichkanal grau. — 3 Uhr nachm. Tier gestorben.



Anatomischer Befund: Hornhautstroma sehr schlecht gefärbt, Kerne so gut wie garnicht mehr zu sehen. Hornhaut im ganzen gequollen; das Endothel fehlt zum grössten Teil. In der mit Exsudat erfüllten Vorderkammer sind vereinzelte Zellen, zum Teil mit Pigment zu erkennen. An der vorderen Irisfläche ist die Abgabe von Zellen in die Vorderkammer sehr schön entwickelt. Die Ziliarfortsätze sind stark geschwollen. Einzelne freie Zellen finden sich zwischen ihnen und der Linse, zum Teil auch zwischen den Zonulafasern. Einzelne dieser Zellen führen Pigment im Protoplasma.

Gegenüber dem Normaltier fehlen auch hier die polynukleären Elemente völlig. In den Ausstrichen, soweit sie gemacht wurden, finden sich vor allem pigmenthaltige Zellen, deren Ursprung aus der Vorderfläche der Iris sich in allen Stadien der Loslösung am Schnittpräparat zweifellos nachweisen lässt. Die Endothelzellen der Descemet sind je nach der Stärke des Reizes mehr oder weniger geschädigt; auch sie lassen sich ebenso wie die Iriszellen im Punktat feststellen. Offenbar sind sie aber wesentlich empfindlicher wie die Iriszellen, so dass schöne Bilder nicht gewonnen werden konnten.

Infolge Zugrundegehens des Endothels trübt sich zwar die Hornhaut zart grau infolge Quellung bzw. Nekrose (namentlich in den hinteren Schichten), es fehlt aber klinisch die dichte gelbe Infiltration wie sie beim Normaltier vorkommt.

Eine sichere Kernvermehrung ist nur in einem Falle nachzuweisen (40 r., Textfig. 5). Hier hat sich um ein kleines Terpentintröpfchen im Stichkanal eine dichte Infiltration gebildet. Polynukleäre Elemente fehlen auch hier vollständig, entsprechend dem aleukozytären Verhalten. Dagegen ist die Infiltration in räumlichem Zusammenhange mit derjenigen des subkonjunktivalen Gewebes am Limbus. Es lässt sich deshalb nicht sicher sagen, ob diese Infiltration im Hornhautstroma wirklich durch eine Vermehrung der lokalen Zellen in der Hornhaut entstanden ist, oder ob nicht vielleicht eine Einwanderung vom Hornhautrande stattgefunden hat. Es könnten ja auch histiogene Zellen des subkonjunktivalen Gewebes des Limbus hier in Frage kommen. Näheres darüber wird weiter unten noch zu sagen sein.

Das Terpentin in der Vorderkammer wirkt also wesentlich stärker auf die tieferen Teile des Auges wie bei intralamellärer Injektion. Die Iris ist bei schwererer Reizwirkung in den vorderen Partien nekrotisch. Auf geringere Reize antwortet sie mit Abgabe von Zellen an ihrer Vorderfläche.

Der Ziliarkörper ist stets mitbeteiligt in Form von Quellung, die, wie die Fälle ohne Punktion erkennen lassen, auch als reine Folge der Terpentinwirkung auftritt. Es kommt durch den Reiz eben zur vermehrten und überstürzten Sekretion von Kammerwasser. Zwischen den Ziliarfortsätzen finden sich häufig freie Zellen, die mononukleär sind und zum Teil Pigmentkörnchen enthalten (Taf. XXII, Fig. 7a und b).

Vor der Papille sind fast stets freie Zellen zu finden, zum Teil sieht man sich dieselben von den Adventitialzellen der Gefässe loslösen (s. u.). Die spezifischen retinalen Elemente zeigen in der Regel schwere Veränderungen, auf die hier nicht weiter eingegangen zu werden braucht.

Wir sehen also als Gesamtresultat der Versuche mit Terpentin stark nekrotisierende Wirkung in der nächsten Umgebung des Terpentins. Mit zunehmender Entfernung zeigt sich lediglich noch Reizwirkung auf die Gewebe, die sich im allgemeinen mit zunehmender Versuchsdauer verstärkt. Die Gewebe beantworten den Reiz mit Abgabe von Zellen in die Hohlräume des Auges: die Vorderkammer und den Glaskörper.

Entsprechend finden sich in den Ausstrichpräparaten, welche durch Punktion der Vorderkammer gewonnen wurden, einkernige Zellen, die in der Mehrzahl Pigmentkörnchen im Protoplasma führen. Der Ursprung derselben liess sich in dem Schnittpräparat einerseits auf das Hornhautendothel, andererseits auf die Irisvorderfläche zurückführen.

B. Versuche mit Jequiritol.

Die Injektionen mit Jequiritol [Römer (23)] wurden fast ausschliesslich in die Vorderkammer vorgenommen. Einige Augen wurden mit stark verdünntem Jequiritol II, die Mehrzahl mit konzentriertem Jequiritol II gespritzt. Das Jequiritol hatte der eine von uns (B.) bei Gelegenheit anderer Versuche als stark leukozytotaktisch wirkendes Mittel gefunden, so dass wir deshalb von Kontrollversuchen Abstand nehmen konnten.

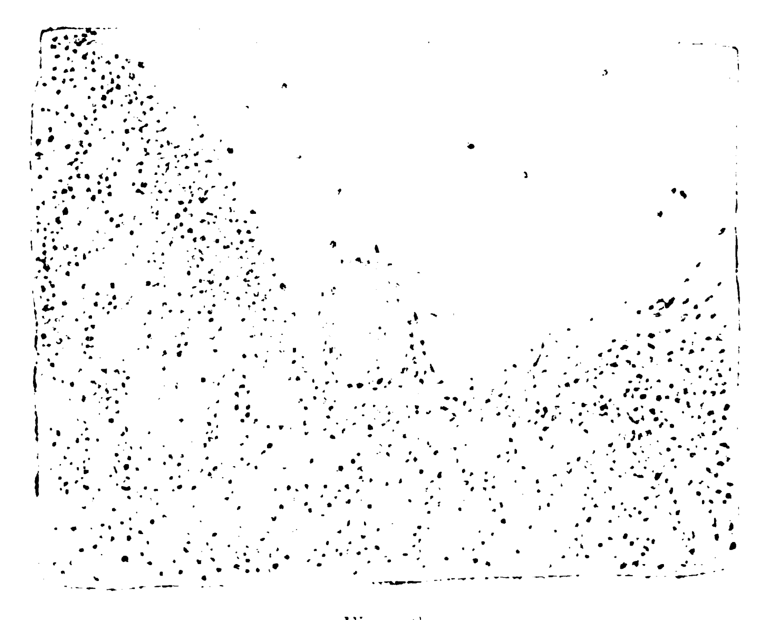
Im ganzen wurden 14 Augen in die Vorderkammer injiziert, je 7 mit verdünntem und konzentriertem Jequiritol. Die Versuchsdauer erstreckte sich im ersten Falle auf etwa 5 bis 22 Stunden, im zweiten auf 8 bis 19 Stunden.

Als Beispiele mögen die nachfolgenden Protokolle dienen:

Kaninchen 51 r. Versuchsdauer 5 Std. 15 Min.

9. 3. 1914. 1 Uhr nachm. 3750000 Mache-Einheiten intravenös in die Ohrvene.

13. 3. 12 Uhr mittags. 0 Weisse im Kubikmillimeter. Injektion von stark verdünntem Jequiritol II in die Vorderkammer ohne Punktion. — 4 Uhr nachm. Punktion der Vorderkammer. — 5 Uhr 15 Min. nachm. Tier getötet.



Figur 8.



Anatomischer Befund: Im Limbus mässig starke Infiltration des subkonjunktivalen Gewebes. Hornhaut o. B. Endothel fast durchweg gut erhalten. In der Vorderkammer seröses Exsudat, welches einzelne pigmenthaltige Zellen aufweist. An der Irisvorderfläche keine sichere Abstossung von Zellen nachzuweisen. Ziliarfortsätze stark gequollen. Auf der Papille Auswanderung von Zellen aus der Adventitia der Gefässe (Textfig. 8).

Kaninchen 56 r. Versuchsdauer nach der Injektion 19 Std.

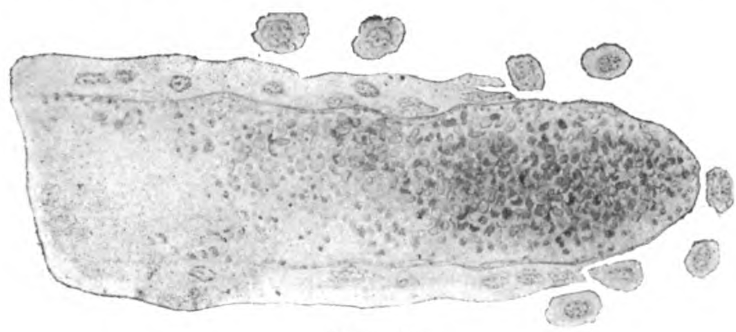
13. 4. 1914. 12 Uhr mittags. 3400000 Mache-Einheiten intravenös in die Ohrvene.

16. 3. 12 Uhr mittags. 100 Weisse im Kubikmillimeter. — 2 Uhr nachm. <50 Weisse im Kubikmillimeter. — 4 Uhr nachm. Etwas reines Jequiritol II in die Vorderkammer ohne Punktion.

17.3. 9 Uhr vorm. Zarte Hornhauttrübung. Punktion der Vorderkammer. Punktat mit 56 l. und 57 r. u. l., die genau gleich behandelt waren, zentrifugiert unter Zusatz von Hirudin.

17. 3. 11 Uhr vorm. Tier gestorben. Post mortem nochmals punktiert.

Anatomischer Befund: Im Ausstrich (welcher allerdings durch Punktion von 4 in gleicher Weise behandelten Augen gewonnen wurde) finden sich grosse Ver-



Figur 10.

bände von Endothelzellen (Taf. XXII, Fig. 9). Auch kommen daneben einzelne Zellen vor; ferner sind isolierte Zellen mit einzelnen Pigmentkörnchen im Protoplasma nachweisbar.

Der mikroskopische Schnitt ergibt: Subkonjunktivales Gewebe ziemlich stark infiltriert, die Hornhaut intakt, das Endothel fehlt aber auf grosse Strecken. Stellenweise zeigt sich Quellung und Abschilferung des Endothels. Da die Vorderkammer nach dem Tode nochmals punktiert worden, erweist sie sich als leer. An der vorderen Irisfläche finden sich in Loslösung begriffene Zellen. Die Ziliarfortsätze stark gequollen, hauptsächlich wohl infolge der Punktion; zwischen ihnen finden sich einzelne freie Zellen. Vor der Papille befinden sich freie, zum Teil aber erst von der Adventitia der Gefässe in Ablösung begriffene Zellen (Textfig. 10 vom analog behandelten Auge 57 r.)

Als Resultat der Jequiritolversuche (Vorderkammerinjektion) können wir folgendes feststellen.

Bei geringer Konzentration lässt sich vor allem eine Reizwirkung auf das Irisgewebe feststellen, während das Hornhautendothel noch nicht affiziert wird. Bei konzentriertem Jequiritol wird auch das Endothel stark betroffen. Infolgedessen kommt es zur Quellungstrübung der Hornhaut.

Der Ziliarkörper ist dagegen viel weniger beteiligt als bei Terpentininjektionen. Die beobachtete Quellung der Fortsätze ist vermutlich vor allem auf die Vorderkammerpunktionen zurückzuführen. Offenbar regt also das Jequiritol den Ziliarkörper nicht zu einer so lebhaften Sekretion von Kammerwasser an, wie das Terpentin es tut. Dementsprechend ist auch der Eiweissgehalt der Vorder- und Hinterkammer nicht wesentlich erhöht.

Auffallend ist, dass stets, auch bei verdünnter Lösung, eine starke Infiltration des subkonjunktivalen Gewebes am Limbus vorhanden war. Es würde dieses in Uebereinstimmung stehen mit der Tatsache, dass auch die Adventitialzellen der Papillengefässe stärker bei den Jequiritolversuchen zur Abstossung angeregt werden. Wir haben offenbar in beiden Fällen eine Reizwirkung auf die adventitiellen Zellen vor uns.

Das Jequiritol wirkt also bei der von uns verwendeten Konzentration lange nicht so schwer schädigend auf die Gewebe wie das Terpentin. Bei diesem steht die nekrotisierende Wirkung im Vordergrunde und erst im grösseren Abstande vom Applikationsorte führt die Reizwirkung auf das Gewebe zu einer Zellauswanderung. Das Jequiritol wirkt wesentlich milder auch am Orte der Applikation selbst, jedenfalls nicht in stärkerem Masse nekrotisierend.

C. Versuche mit Schweinerotlaufbouillon.

Von Kontrollversuchen haben wir aus dem gleichen Grunde wie bei den Jequiritoltieren abgesehen [cf. Versuche Lippmann-Plesch (16)] und uns darauf beschränkt, nur Experimente am aleukozytären Tier vorzunehmen. Zum Teil arbeiteten wir mit abgetöteten, zum Teil mit virulenten Kulturen. Wir haben sowohl intrakorneale wie Vorderkammerinjektionen ausgeführt.

Eine wesentliche Differenz hinsichtlich der Versuchsergebnisse bei abgetöteter oder virulenter Kultur ergab sich nicht. Ausstriche der Vorderkammerpunktate wurden nicht untersucht.

Die Resultate für die intrakornealen Injektionen waren im allgemeinen hinsichtlich der Genese von Entzündungszellen ziemlich negativ. Nur in einem Falle fanden sich eine leichte Quellung und Abstossung von Endothelzellen und einzelne freie Pigmentzellen in der vorderen Augenkammer. Einige Male schien eine leichte Vermehrung der Kerne des Hornhautstromas bzw. eine Fragmentierung der Zellkerne vorhanden zu sein. (Tier 31 r., Beobachtungsdauer 47 Stunden.)

Wesentlich ergiebiger waren die Versuche bei Injektion der Schweinerotlaufbouillon in die vordere Augenkammer (10 Versuche von $7^1/_2$ bis 47 Stunden).

Als Beispiele dienen folgende Protokolle:

Kaninchen 35 l. Versuchsdauer nach der Injektion etwa 33 Std.

21. 1. 1914. 10 Uhr 30 Min. vorm. 3500000 Mache-Einheiten intravenös in die Ohrvene.

24. 1. 4 Uhr nachm. 0 Weisse im Kubikmillimeter. Nach Punktion der Vorderkammer virulente Schweinerotlaufbouillon in die Vorderkammer.

25. 1. 9 Uhr vorm. Auge nur wenig gereizt. Kornea klar.

25./26. 1. nachts. Tier gestorben. Früh Enukleation.



Anatomischer Befund: Limbus mässig stark infiltriert, Hornhaut zeigt durchgehends gut gefärbte Kerne. Endothel stellenweise in Abstossung. Vorderkammer mit serösem Exsudat gefüllt, enthält pigmentierte Zellen, deren Abstossung von der Irisvorderfläche sehr schön in allen Stadien zu verfolgen ist (Taf. XXII, Fig. 11). Hinterer Abschnitt ohne Interesse.

Kaninchen 37 r. Versuchsdauer nach der Injektion etwa 21 Std.

26. 1. 1914. 12 Uhr mittags. 3700000 Mache-Einheiten intravenös in die Ohrvene.

29. 1. 11 Uhr 30 Min. vorm. 300 Weisse im Kubikmillimeter.

30. 1. 11 Uhr vorm. 0 Weisse im Kubikmillimeter. — 12 Uhr mittags. Nach Punktion der Vorderkammer Injektion von 0,2 ccm virulenter Schweinerotlaufbouillon in die Vorderkammer. — 4 Uhr 30 Min. nachm. Zartes Exsudat in der Pupille. Punktion der Vorderkammer. Punktat aus der Spritze aber wieder verloren gegangen.

31. 1. 9 Uhr vorm. Vorderkammerwasser trübe. Enukleation.

Anatomischer Befund: Im subkonjunktivalen Gewebe mässige kleinzellige Infiltration. Kornea selbst o. B. Endothel an einer Stelle in Abstossung. Massenhaft freie pigmenthaltige Zellen in der Vorderkammer. Loslösung von Iriszellen aus der Irisvorderfläche (Taf. XXII, Fig. 12).

Hier waren also Pigmentzellen in der vorderen Kammer vorhanden, auch Endothelzellen liessen sich konstatieren. Dementsprechend war namentlich in den späteren Stadien die Ablösung der Iriszellen von der vorderen Fläche dieser Membran nachweisbar (Taf. XXII, Fig. 11 und 12), ebenso gelegentlich die Abstossung von Hornhautendothelzellen. Ausnahmslos war mitunter eine sehr starke Infiltration im subkonjunktivalen Gewebe in der Nachbarschaft des Limbus vorhanden. An der Adventitia der Papillengefässe liess sich hauptsächlich in späteren Stadien Auswanderung von Zellen in den Glaskörper, wenn auch in geringer Anzahl nachweisen. Der Ziliarkörper war stets frei.

Zusammenfassend können wir also nach Injektion von Schweinerotlaufbouillon in die Vorderkammer feststellen: Bei intrakornealer Injektion ist die Reizwirkung meist negativ, weil zu schwach. Bei der Vorderkammerinjektion sehen wir in erster Linie die Iris an der Zellbildung beteiligt, in geringerem Masse auch das Endothel der Hornhaut. Dagegen ist stets der Limbus infiltriert, auch fand sich Ablösung von Zellen der Adventitia der Papillengefässe. Der Reiz der Schweinerotlaufbouillon ist also noch schwächer als derjenige des Jequiritol II.

D. Versuche mit Tuberkulin-Rosenbach.

1. Beobachtungen am Normaltier.

a) Intrakorneale Injektion.

Als Beispiel sei folgendes Protokoll mitgeteilt:

Kaninchen 201 l. Versuchsdauer 84 Std.

1. 11. 1913. 12 Uhr 45 Min. nachm. Kleine Quaddel (etwa 3 mm) intrakorneal von Tuberkulin-Rosenbach (100 pCt.) im oberen hinteren Quadranten.

2. 11. 11 Uhr vorm. Kornea an der Einstichstelle zart getrübt, sonst ohne Befund. Punktion der Vorderkammer.

3. 11. 10 Uhr vorm. Auge fast ganz reizlos. Kleine hintere und vordere Synechie an der Einstichstelle,



6. 11. Tier nachts gestorben (Stallseuche). Früh Enukleation.

Anatomischer Befund: Kornea so gut wie unverändert. Das Endothel zeigt einzelne stärker gefärbte Partien. In der Irisvorderfläche sind keine Veränderungen zu erkennen, doch finden sich ganz spärliche Pigmentzellen in dem Vorderkammerwasser. Polynukleäre Zellen so gut wie garnicht nachweisbar. Im Ausstrich waren spärliche Zellen vorhanden, die aber schlecht konserviert waren, so dass sich ein sicheres Urteil über ihre feinere Beschaffenheit nicht abgeben lässt, nur erkannte man neben einzelnen polynukleären Zellen Monozyten, z. T. mit Pigmentkörnchen.

Dieser Versuch ergab also klinisch eine zarte Trübung der Kornea im Bereich der Quaddel, sonst blieben die Augen normal. Im Ausstrich der Vorderkammer fanden sich ganz vereinzelte polynukleäre Elemente, hier und da auch pigmentierte Zellen. Im Schnittpräparat liessen sich nur ganz geringgradige Veränderungen feststellen.

b) Vorderkammer-Injektionen

ergaben am darauffolgenden Tage eine zarte diffuse Trübung in der unteren Hornhauthälfte, bewirkten im übrigen klinisch ebenfalls keinen nachweisbaren Reizzustand.

Als Beispiele dienen folgende Protokolle:

Kaninchen 301 l. Tier sehr elend. Beobachtungsdauer 1 Std.

23. 11. 1914. 2 Uhr 20 Min. Nach Punktion der Vorderkammer etwa 0,2 ccm Tuberkulin-Rosenbach (100 pCt.) in die Vorderkammer. — 3 Uhr 25 Min. Keine wesentlichen Veränderungen am Auge zu erkennen, nur ganz zarte Hornhauttrübung. Tier getötet.

Anatomischer Befund: Hornhaut zum Teil etwas gequollen. Endothel in Abstossung. Vorderkammer mit zartem Exsudat gefüllt. Einzelne abgestossene Endothelzellen im Vorderkammerwasser zu sehen. Ziliarkörper leicht gequollen. Spärliche Zellen zwischen den Fortsätzen, darunter auch einzelne Polynukleäre.

Kaninchen 201 r. Beobachtungsdauer 48 Std.

1. 11. 1913. 12 Uhr 45 Min. nachm. Nach Punktion der Vorderkammer Injektion von Tuberkulin-Rosenbach (100 pCt.) bis zur Füllung der Kammer.

2. 11. 11 Uhr vorm. Untere Hornhauthälfte zart diffus getrübt. Punktion der Vorderkammer.

3. 11. 11 Uhr vorm. Reizlos. Trübung der unteren Hornhauthälfte wie tags zuvor. Nochmalige Punktion. — 1 Uhr nachm. Enukleation in Narkose.

Anatomischer Befund: Limbus stark infiltriert und zwar durch mononukleäre und polynukleäre Elemente. Kornea etwas gequollen, namentlich in der unteren Hälfte, wo das Endothel zum Teil fehlt. In der Vorderkammer mononukleäre Zellen, auch spärliche polynukleäre Elemente, sowie einzelne pigmenthaltige Zellen. Seröses Exsudat, auch zwischen den stark gequollenen Ziliarfortsätzen, zwischen denen vereinzelte polynukleäre Elemente zu sehen sind. Im Glaskörper auf der Retina und vor der Papille einzelne freie Zellen.

Ausstriche ergeben spärliche polynukleäre und mononukleäre Elemente in qualitativer Uebereinstimmung mit den Ergebnissen bei den übrigen Kontrollen.

2. Untersuchungen am aleukozytären Tier.

a) Intrakorneale Injektionen.

Diese Untersuchungen betrafen 10 Augen mit einer Versuchsdauer von 12 bis 60 Stunden.



Als Beispiele seien folgende Protokolle angeführt:

Kaninchen 74 r. Versuchsdauer nach der Injektion 12 Std.

27. 3. 1914. 4 Uhr nachm. 3800000 Mache-Einheiten intravenös in die Ohrvene.

30. 3. 10 Uhr 30 Min. vorm. 400 Weisse im Kubikmillimeter.

31. 3. 10 Uhr vorm. 100 Weisse im Kubikmillimeter. — 2 Uhr nachm. 0 Weisse im Kubikmillimeter, Tuberkulin-Rosenbach intrakorneal in der Mitte; etwa 4 mm grosse Quaddel.

1. 4. nachts gestorben. — 10 Uhr 30 Min. vorm. Punktion der Vorderkammer (also post mortem).

Anatomischer Befund: Im Ausstrich fanden sich, abgesehen von vereinzelten pigmentierten Zellen mononukleäre Elemente mit ovalem bis rundlichem Kern und breitem Protoplasma (Taf. XXII, Fig. 13, Taf. XXIII, Fig. 14). Die Kernstruktur war zart (leptochromatisch). Kernteilungen waren zum Teil vorhanden, aber nicht immer deutlich erkennbar (Taf. XXIII, Fig. 15). Das Protoplasma war bei der Mehrzahl der Zellen oxyphil, daneben fanden sich auch Elemente mit ausgesprochener Basophilie (Fig. 13a). Einzelne Zellen von besonderer Grösse beherbergten im gemeinsamen Protoplasmaleibe zwei Kerne, die zum Teil dicht aufeinander gepresst erschienen (Fig. 13b und 13c). Die Teilkerne besassen die gleiche Grösse wie die Kerne der kleineren Zellen, auch war die Kernstruktur bei beiden die gleiche leptochromatische (Taf. XXIII, Fig. 14).

Die Schnittpräparate ergaben Quellung der Kornea im Bereich der Quaddel, Defekte des Endothels. Die vordere Augenkammer war infolge der Punktion post mortem leer. Die Retina zeigte zum Teil kadaveröse Veränderungen, sonst waren die tieferen Teile des Auges nicht nachweisbar verändert.

Kaninchen 80 r. (Albino). Versuchsdauer nach der Injektion 30 Std.

28. 3. 1914. 4 Uhr nachm. 3600000 Mache-Einheiten intravenös in die Ohrvene.

31. 3. 2 Uhr 45 Min. nachm. 500 Weisse im Kubikmillimeter.

1. 4. 10 Uhr vorm. 300 Weisse im Kubikmillimeter.

2. 4. 10 Uhr vorm. 0 Weisse im Kubikmillimeter. Etwas Tuberkulin-Rosenbach in die Korneamitte: etwa 4 mm grosse Quaddel.

3. 4. 4 Uhr nachm. Tier mit Chloroform getötet.

Anatomischer Befund: Infiltration des Limbus. Quellung der Hornhaut im Bereich der Quaddel mit schlechter Kernfärbung. Endothel im allgemeinen gut erhalten, stellenweise in beginnender Abstossung. Auch finden sich freie Zellen in der Vorderkammer. Iris und sonstige Teile des Auges o. B.

Die intralamellären Injektionen ergaben also klinisch das gleiche Resultat wie beim Normaltier: Ganz geringe Reizerscheinungen und eine zarte Trübung im Bereich der Quaddel. Histologisch fand sich neben einer Infiltration im subkonjunktivalen Gewebe des Limbus eine Aufquellung, gelegentlich auch leichte Nekrose im Hornhautstroma, entsprechend dem Bereiche der Quaddel. Das Endothel zeigte sich in vereinzelten Fällen defekt, auch liessen sich freie Endothelzellen in der Vorderkammer, die mitunter eine leichte Vermehrung des Eiweissgehaltes aufwies, feststellen. In einem Falle fanden sich auch im Schnittpräparat Pigmentzellen in der Vorderkammer. Die Ziliarfortsätze waren ausnahmslos normal, ebenso die tieferen Abschnitte des Auges.

Von grosser Bedeutung waren die Ergebnisse der Blutausstrichmethode. Es fanden sich tadellos fixierte mononukleäre Zellen mit breitem Protoplasmasaum (Taf. XXII, Fig. 13). Die Färbung des Protoplasmas war zum Teil oxy-, zum Teil basophil. Neben grösseren Elementen mit zartem leptochromatischem Kern und mehreren kleinen Kernkörperchen fanden

sich kleinere ähnlich beschaffene Elemente (Taf. XXIII, Fig. 14). Die Entstehung dieser letzteren aus den grösseren Zellen liess sich mit Sicherheit daraus entnehmen, dass sich wiederholt in einem und demselben Protoplasmaleibe zwei Kerne fanden, die etwa halb so gross wie die grösseren Kerne waren (Fig. 13b und c), dagegen in Uebereinstimmung standen mit der Kerngrösse der kleinen Zellen. Einmal fand sich auch das eine Kernfragment herausgefallen, so dass die Trennungsfläche zwischen den Kernteilen sehr deutlich erkennbar war (Taf. XXIII, Fig. 15).

Als Resultat dieser Versuche mit intralamellären Tuberkulin-Injektionen hätten wir also zu konstatieren, dass der Reiz im allgemeinen nur ausreicht, um eine Abstossung des Hornhautendothels, d. h. eine Abgabe von Endothelzellen in die vordere Augenkammer zu veranlassen. Dagegen bleibt die Iris für gewöhnlich unbeteiligt an der Abgabe von Entzündungszellen, ebenso wie der hintere Augapfelabschnitt.

b) Vorderkammerversuche.

Die Versuche erstrecken sich auf 9 Augen mit einer Versuchsdauer von 9 bis 55 Stunden.

Als Beispiele geben wir wieder zwei Protokolle in extenso:

Kaninchen 63 r. Versuchsdauer nach der Injektion etwa 12 Std.

20. 3. 1914. 2 Uhr nachm. 3800000 Mache-Einheiten intravenös in die Ohrvene.

23. 3. 11 Uhr vorm. 400 Weisse im Kubikmillimeter.

24. 3. 11 Uhr 45 Min. vorm. 0 Weisse im Kubikmillimeter. Etwas Tuberkulin-Rosenbach (100 pCt.) in die Vorderkammer ohne Punktion. — 4 Uhr nachm. Kornea unten zart getrübt, sonst o. B. Vorderkammer punktiert. Punktat zusammen mit 63 l., das genau gleich behandelt ist, zentrifugiert.

25. 3. nachts. Tier verstorben. — 11 Uhr vorm. Punktion. Punktat mit Punktat von 63 l. (in gleicher Weise behandelt) zentrifugiert.

Anatomischer Befund: Ausstrich (Taf. XXIII, Fig. 16): Es finden sich zahlreiche Endothelzellen mit länglichem, zum Teil bohnenförmigem Kern und zarter Kernstruktur. Kernkörperchen sind bei diesen Zellen nicht oder nur schwer nachweisbar. Das Protoplasma ist oxyphil bis metachromatisch. Einzelne der Zellen lassen an dem Kerne Einkerbungen erkennen, die an der Stelle der sonst vorhandenen Konkavität einsetzt. Mitunter sind die beiden Kernteile nur durch eine dünne Brücke verbunden (Fig. 16b). Schliesslich finden sich dann kleine Zellen mit etwa halb so grossem Kern wie die ursprünglichen Elemente. Die letzteren treten vorwiegend bei dem zweiten Ausstrich auf (post mortem gewonnen).

Neben diesen endothelialen Abkömmlingen finden sich prachtvolle Pigmentzellen. Der Kern dieser Zellen ist wesentlich kompakter (pachychromatisch), von unregelmässiger Begrenzung und häufig starker Lappung. Der Pigmentgehalt des meist basophilen, vereinzelt auch schwach oxyphilen Protoplasmas ist sehr variabel, wie es in der Fig. 17 (Taf. XXIII) zum Ausdruck kommt.

Im Schnittpräparat findet sich sehr schön ausgeprägt Aufquellung (Taf. XXIII, Fig. 18) und weiterhin Abstossung der Endothelzellen, die auch vereinzelt frei in der allerdings stark verengten Vorderkammer (Punktion post mortem) zu sehen sind. Auch Pigmentzellen in der Vorderkammer sind im Schnitt nachzuweisen. Die Ziliarfortsätze sind mässig stark gequollen und zeigen einzelne freie Zellen zwischen sich. Vor der Papille im Glaskörper spärliche Mengen von freien Zellen.

Kaninchen 80 l. (Albino). Versuchsdauer nach der Injektion 30 Std.

28. 3. 1914. 4 Uhr nachm. 3600000 Mache-Einheiten intravenös in die Ohrvene.

31. 3. 2 Uhr 15 Min. nachm. 500 Weisse im Kubikmillimeter.



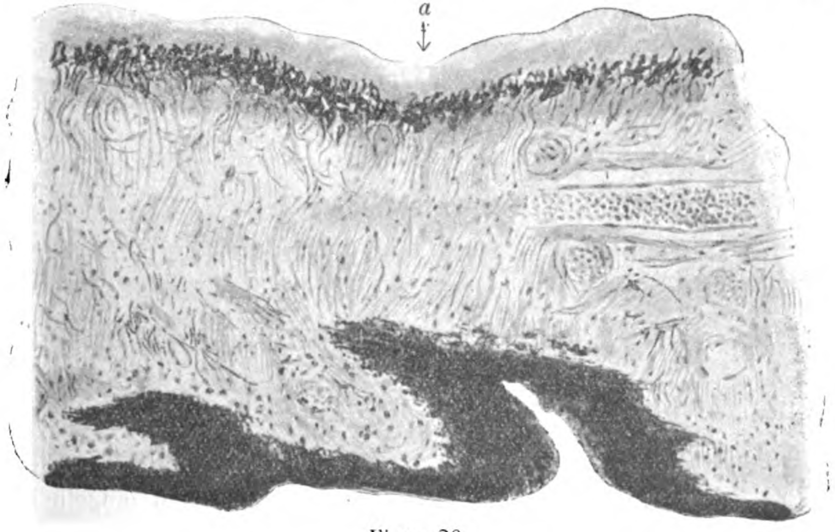
1. 4. 10 Uhr vorm. 300 Weisse im Kubikmillimeter.

2. 4. 10 Uhr vorm. 0 Weisse im Kubikmillimeter. Etwa 0,1 Tuberkulin-Rosenbach (100 pCt.) in die Vorderkammer ohne Punktion. — 4 Uhr nachm. Kornea namentlich in der unteren Hälfte zart getrübt, sonst o. B.

3. 4. 4 Uhr nachm. Tier mit Chloroform getötet.

Anatomischer Befund: Hornhaut zeigt vereinzelt schlechte Kernfärbung. Das Endothel fehlt auf grosse Strecken. Die Iris lässt auf ihrer Vorderfläche Abstossung von Zellen erkennen, die aber kein Pigment führen, da es sich um ein Albino handelt. Sie sind aber durch die kompaktere Kernstruktur von den Endothelabkömmlingen zu unterscheiden. Im Kammerwinkel ist eine massenhafte Anhäufung freier Zellen zu sehen. Der Ziliarkörper ist gequollen (keine Punktion!). Die tieferen Teile des Auges sind ohne Abweichung, bis auf freie Zellen vor der Papille im Glaskörper.

Klinisch ergab sich, wie aus den vorstehenden Protokollen zu ersehen, bei den aleukozytären Tieren nach Injektion von Tuberkulin in die Vorderkammer eine Trübung in der unteren Hornhauthälfte, in gleicher Weise wie bei dem Normaltier. Im übrigen blieben die Augen fast reizlos, sofern nicht eine Schädigung durch wiederholte Vorderkammerpunktionen gesetzt wurde. Im Schnitt fand sich meist eine Infiltration im subkonjunktivalen Gewebe des Limbus, doch nicht mit derselben Regelmässigkeit, wie bei den intralamellären Versuchen. Auch war die Hornhautgrundsubstanz in der Regel nicht stärker mitergriffen. Dagegen zeigte sich hier stets neben ausgedehnten Defekten des Hornhautendothels eine lebhafte Abstossung der Zellen von der Descemet (Taf. XXIII, Fig. 18). Entsprechend waren auch mononukleäre unpigmentierte Zellen in der vorderen Augenkammer zu finden. Neben diesen liessen sich aber stets pigmentierte (natürlich nicht beim Albino) Elemente nachweisen, deren Ursprung aus der Iris ausnahmslos sehr schön erkennbar war. Die Loslösung der Iriszellen aus der Vorderfläche der Iris geschah in der gleicher Weise, wie sie oben bei den Terpentin- und Schweinerotlaufversuchen geschildert und abgebildet worden ist (Taf. XXII, Fig. 11 und 12). Das Irisgewebe selbst zeigte keinerlei Kernvermehrung oder Schädigung, insbesondere fehlten völlig Gewebsnekrosen oder Vermehrung der Kerne in der Umgebung der Gefässe (Textfig. 20). Die Ziliarfortsätze erwiesen sich stets als gequollen



Figur 20.

und zwar auch in denjenigen Fällen, bei denen keine Vorderkammer-punktion stattgefunden hatte. Vereinzelt fanden sich auch freie Zellen zwischen den Ziliarfortsätzen. Vor der Papille waren ausnahmslos freie Zellen, deren Abstossung von den Gefässscheiden sich gelegentlich sehr schön nachweisen liess, vorhanden.

Die Ausstrichpräparate ergaben hier besonders schöne Bilder (Taf. XX und XXIII, Figg. 13—17). Es liessen sich mit Sicherheit zwei verschiedene Arten von Zellen erkennen. Neben solchen mit zartem, leptochromatischem Kerne und basophilem bis schwach oxyphilem Protoplasma fanden sich andere Elemente mit Pigmentkörnchen im Protoplasma.

Die ersteren, die zweifellos als Abkömmlinge des Hornhautendothels anzusprechen waren, zeigten in früheren Stadien (Tier 63, erstes Punktat) noch die unregelmässig längliche, oft leicht bohnenförmige Gestalt der Kerne der Endothelzellen, breites Protoplasma mit etwa zentraler Lage des Kernes. Vereinzelt hingen noch mehrere Zellen im Verbande zusammen, meist waren sie bereits jede für sich isoliert. Kernkörperchen waren schwer oder gar nicht nachweisbar. Einzelne dieser Zellen zeigten tiefe Einbuchtungen und Einschnitte im Kern von der Seite der ursprünglichen Konkavität her (Figg. 16a und 16b). Die noch vorhandene Brücke zwischen den beiden Kernhälften erschien hier in späteren Stadien nur durch eine feine helle Linie angedeutet, offenbar als Ausdruck einer Verdünnung des Kerns an dieser Stelle. Wir finden dann auch zwei Kerne in gemeinsamen Protoplasmaleibe: es handelt sich also hier offenbar um amitotische Teilungen der frei gewordenen Endothelzellen. Das Protoplasma, dessen Struktur mitunter feinwabig erschien, war zart baso- bis oxyphil, stets aber war es breiter als bei den kleinen Blutlymphozyten, wenn es sich auch, offenbar in späteren Stadien, wesentlich verschmälerte. Die Oxydasereaktion war negativ.

Die andere Art von Zellen (Fig. 17) ist vor allen Dingen durch den Pigmentgehalt im Protoplasma charakterisiert. Die Pigmentkörnchen sind von verschiedener Grösse, aber stets kugelförmig bis leicht ovoid. Die Zahl der Körner in der einzelnen Zelle ist ausserordentlich variabel. Von einem bis drei Körnchen (Figg. 17a, 17b, 17f) finden sich alle Uebergänge bis zu einem Vollgepfropftsein des Zellleibes mit Pigmentkörnchen, so dass von Kern und Protoplasma fast nichts mehr zu sehen ist (Fig. 17h). Diese Variationen in der Stärke der Pigmentierung entsprechen durchaus der Variabilität in der Pigmentierung bei den fixen Iriszellen und bei denjenigen Zellen, die sich von der Irisvorderfläche loslösen. Schon dieser Umstand spricht dafür, dass es sich hier immer um die gleichen Zellen handelt.

Bei deutlich sichtbarem Protoplasma besitzt dieses fast ausnahmslos stark basophilen Charakter, nur die Minderzahl von Zellen zeigt Oxyphilie (Fig. 17f). Eine feinere Struktur im Protoplasma ist nicht zu erkennen. Der Kern dieser Zellen ist wesentlich kompakter (pachychromatisch) im Vergleich zu der leptochromatischen Kernstruktur der Endothelabkömmlinge. Die Form ist unregelmässig gebuchtet bis gelappt, wenn auch die Lappung niemals so weit geht wie bei den polynukleären Blutleukozyten; insbesondere sind die Kernbrücken zwischen den einzelnen Kern-



teilen stets breiter als bei jenen. Die Gesamtgrösse der Zellen ist sehr verschieden; neben grossen Formen, die grösser sind als die ungeteilten freien Hornhautendothelzellen (siehe auch Taf. XXII, Fig. 4), finden sich kleinere, die noch geringeren Umfang besitzen wie die oben beschriebenen Teilprodukte der Endothelderivate.

Als Resultat der Vorderkammerinjektionen mit Tuberkulin-Rosenbach (100 pCt.) beim aleukozytären Tier, sehen wir also eine Abgabe von Entzündungszellen sowohl seitens der Hornhauthinterwand (Endothel) als auch der Irisvorderfläche in die vordere Augenkammer. Daneben treten auch Zellen aus den Scheiden der Papillengefässe und in geringer Anzahl auch von den Ciliarfortsätzen in den Glaskörper über. Die Mitbeteiligung des subkonjunktivalen Gewebes in Form kleinzelliger Infiltration ist dagegen relativ unbedeutend.

In dem Tuberkulin-Rosenbach haben wir demnach ein Mittel gefunden, welches ohne nekrotisch zu wirken gerade einen hinreichenden Reiz auf die Augengewebe ausübt, um sie zur Abgabe von Entzündungszellen zu veranlassen.

III. Ergebnisse.

Die vorstehenden Versuche haben gezeigt, dass nach Setzung eines entzündungserregenden Reizes im vorderen Augenabschnitt des Kaninchens — Hornhautstroma oder vordere Augenkammer — Entzündungszellen an verschiedenen Stellen im Auge auftreten. Die Reizwirkung der verwendeten Mittel lässt sich durch die Reihenfolge Terpentin, Jequiritol II, Schweinerotlaufbouillon, Tuberkulin angeben. Im allgemeinen ist die Injektion in die Substanz der Hornhaut von geringerer Wirkung als die Vorderkammerinjektion.

Die Stellen, an welchen die Entzündungszellen sich finden, sind dieselben, gleichgültig, ob es sich um Kontrolltiere oder durch Thorium X aleukozytär gemachte, d. h. der weissen Elemente des Blutes beraubte Tiere handelt. Wohl aber besteht eine Differenz hinsichtlich der Arten von Zellen.

Es liessen sich bei unseren Versuchen folgende Stellen, an denen Entzündungszellen auftreten, unterscheiden.

1. das subkonjunktivale Gewebe in der Nachbarschaft des Hornhautlimbus,
2. das Stroma der Hornhaut,
3. die vordere Augenkammer,
4. der Glaskörper bzw. die hintere Kammer.

Der prinzipielle Unterschied zwischen den beiden Gruppen von Tieren liegt in allen diesen Fällen darin, dass bei den Normaltieren polynukleäre Elemente zu finden sind, deren Ursprung aus dem Blutgefässsystem nicht zu bezweifeln ist, die aber den aleukozytären Tieren fehlen. Daneben kommen bei den Normaltieren noch Zellen mononukleären Charakters vor, über deren Genese sich zunächst ein Urteil nicht abgeben lassen würde. Dieses gelingt erst dadurch, dass beim aleukozytären Tiere, dem sowohl die Blutleukozyten, wie die Blutlymphozyten fehlen, die gleichartigen mononukleären Exsudatzellen



auftreten wie beim Normaltier. Da beim aleukozytären Tier ein Ursprung aus der Blutbahn auszuschliessen ist, kommt für diese Arten von Zellen also nur eine lokale Genese in Frage. In der Tat haben unsere Versuche mit Sicherheit ergeben, von welcher Ursprungsstellen im Auge diese Exsudatzellen stammen. Damit soll nicht gesagt sein, dass nicht beim Normaltier ausserdem auch echte Blutlymphozyten vorkommen könnten.

1. Subkonjunktivales Gewebe am Limbus.

Die Resultate der verschiedenen Versuche sind, soweit sie die Infiltration des subkonjunktivalen Gewebes in der Umgebung des Limbus betreffen, nicht eindeutig. Massgebend ist hierfür vor allen Dingen der Umstand, dass auch beim aleukozytären Tier, bei dem ein Entzündungsreiz wegen vorzeitigen Todes nicht appliziert werden konnte, sich in einzelnen Fällen eine leichte Infiltration an dieser Stelle gezeigt hat. Diese Tatsache nötigt zu dem Schluss, dass infolge bereits früher aufgetretener Reize vielleicht infolge einer Konjunktivitis, eine Zellvermehrung schon vor Beginn der Versuche bestanden haben kann. Wir wissen aus älteren Versuchen, dass das Thorium X auf bereits emigrierte Blutzellen ohne Wirkung ist. Wenn deshalb auch im grossen und ganzen mit zunehmender Versuchsdauer nach Setzung der Entzündungsreize beim aleukozytären Tiere eine Zunahme der „kleinzelligen" Infiltration am Limbus sich nachweisen lässt, so ist doch immer der Einwand möglich, dass sich diese Zellvermehrung von bereits vorher aus dem Blutsystem emigrierten Elementen herleitet.

Eine Differenz gegenüber dem Normaltier ist beim aleukozytären Tier freilich in der Hinsicht zu konstatieren, dass sich bei jenen zahlreiche polynukleäre Zellen finden, dass aber beim aleukozytären Tier im Schnittpräparat dagegen ausschliesslich einkernige Zellformen nachzuweisen sind. Wenn demnach beim aleukozytären Tier eine „kleinzellige" Infiltration auch in charakteristischer Weise vorkommt, so lässt sich diese Tatsache doch nicht als sicher beweisend für eine lokale Genese derselben auffassen.

2. Hornhautstroma.

Beim Normaltier ist hier stets in der Umgebung des Entzündungsreizes eine mehr oder weniger starke Infiltration des Stromas zu konstatieren. Es findet sich der charakteristische Infiltrationswall um den oft nekrotischen Herd. Diese Infiltration wird in der Hauptsache aus eingewanderten polynukleären Zellen gebildet, kenntlich an der pseudoeosinophilen Granulation des Protoplasmas. Es finden sich hier die bekannten Bilder der Hornhautinfiltration mit Zellspiessen und mitunter auch des ausgedehnten Kernzerfalles an den eingewanderten polynukleären Zellen. Inwieweit sich die Stromazellen der Hornhaut selbst an der Kernvermehrung beteiligen, ist sehr schwer zu sagen.

Leider sind beim aleukozytären Tier unsere Versuche in dieser Richtung unbefriedigend. Bei den hier vor allen Dingen in Betracht kommenden Terpentinversuchen war meist eine so ausgedehnte Nekrose der Hornhaut vorhanden, dass Kernfärbungen in der Mitte der Kornea



ausblieben. Eine starke Tinktion der Kerne in den Randteilen der Membran war dagegen öfters vorhanden, wenn auch hieraus der Schluss auf eine Kernvermehrung nicht sicher zu ziehen ist. Nur in einem Falle (Versuchstier 40 r.) zeigte sich um einen kleinen Terpentintropfen, der im Stichkanal lag, eine ausserordentlich starke, mit Sicherheit pathologische Kernvermehrung (Textfig. 5, S. 333). Da jedoch diese Zellkerne unmittelbar neben dem Limbus, der gleichfalls eine Infiltration aufwies, sich fanden, so lässt sich der Einwand nicht von der Hand weisen, es handle sich hier nicht sowohl um eine lokale Vermehrung der Hornhautstromazellkerne selber, als vielmehr um eine Einwanderung von Elementen aus dem Limbusgebiet. Da sich hier allerdings keinerlei polynukleäre Zellen zeigten — weder im Limbus noch im Kornealgewebe —, so müssten mononukleäre Zellen in das Stroma der Hornhaut eingewandert sein, wenn wir die lokale Genese ausschliessen wollen. Es könnte sich um mobil gewordene und gewucherte Adventitiazellen handeln, wenn auch die Möglichkeit offen bleiben muss, dass in dem oben erwähnten Sinne, bereits vor dem Beginn des Versuches, emigrierte einkernige Blutelemente in Frage kämen. Diese emigrierten Zellen könnten ja von der Thorium X-Wirkung nicht erreicht worden sein. Eine Entscheidung, welche dieser Möglichkeiten in Frage kommt, lässt sich nicht treffen, wir verfehlen aber nicht, mit aller Prägnanz auf die Aehnlichkeit der Hornhautveränderungen in diesem Falle mit den von Grawitz (8—10) wiedergegebenen Bildern hinzuweisen.

3. Zellen der Vorderkammer.

Absolut beweisend für die lokale Entstehung von Exsudatzellen sind die Versuchsergebnisse im Bereiche der vorderen Augenkammer. Wir sehen hier beim Normaltier in der Hauptsache polynukleäre Zellen auftreten, vereinzelt vielleicht auch echte Blutlymphozyten. Daneben finden sich aber auch grössere einkernige Zellformen, zum Teil mit Pigmentkörnchen im Protoplasma. Beim aleukozytären Tier finden sich ausschliesslich diese beiden letzteren Zellarten. Polynukleäre Zellen, die beim Normaltier die Mehrzahl bilden, fehlen gänzlich. Aus diesem Grunde ist auch die Gesamtzahl der Exsudatzellen beim aleukozytären Tier viel geringer.

Bei intralamellärer Applikation des Reizmittels sehen wir bei schwacher Dosierung lediglich eine Abgabe von Entzündungszellen seitens des Hornhautendothels. Bei stärkerer Reizwirkung tritt das Irisgewebe als Entstehungsort der Exsudatzellen mit hinzu. Es lassen sich im Schnittpräparat alle Stadien der Loslösung der Hornhautendothelzellen von der Descemet verfolgen. Die Zellen treten zum Teil in Gruppen, zum Teil einzeln in die Vorderkammer über. Wir finden diese zelligen Elemente dann frei in derselben oder ihren Wandungen angelagert (Irisvorderfläche, Kammerwinkel).

Auch die Auswanderung der Zellen aus der Irisvorderfläche lässt sich sehr schön in allen Stadien verfolgen. Die Zellen erheben sich zunächst mit einer Kuppe über das Niveau der Iris (siehe Figur 19, freilich von einem nicht völlig aleukozytären Tiere), dann schiebt sich ein Teil des Zellleibes aus der Irisvorderfläche hervor, schliesslich hängt die Zelle



nur noch an einem dünnen Protoplasmafaden mit dem Mutterboden zusammen, um sich demnächst gänzlich frei loszulösen. Diese Zellen findet sich dann überall in der vorderen Kammer, mit einer gewissen Vorliebe an der Hornhauthinterwand und in den tiefsten Partien des Kammerwinkels. Hier begegnen sie sich auch mit den losgelösten Endothelzellen der Hornhauthinterwand.

Eine Bestätigung nach dieser Richtung liefern die Ausstrichpräparate, die vor allem Aufschluss über die nächsten weiteren Schicksale der freigewordenen Gewebszellen liefern. Man erkennt hier die Endothelzellen an der charakteristischen bohnenförmigen Gestalt der Kerne, der leptochromatischen Kernstruktur, die in der Regel Kernkörperchen nur schwer wahrnehmen lässt, sowie an der gleichmässigen Beschaffenheit des Protoplasmas. Der Einwand, dass diese Endothelzellen lediglich desquamierte, dem Untergange geweihte Zellen wären, lässt sich an der Hand der Ausstrichpräparate mit Sicherheit widerlegen: Abgesehen davon, dass die Färbbarkeit dieser Zellen, insbesondere der Kerne, ausserordentlich gut war, sehen wir in der Fähigkeit dieser Zellen, sich noch nach ihrer Auswanderung — auf wahrscheinlich ausschliesslich amitotische Weise — zu teilen, einen sicheren Beweis ihrer Lebensfähigkeit. Damit soll natürlich nicht gesagt sein, dass nicht ein Teil dieser Zellen, wenn sie den Wirkungen des Entzündungsreizes in zu starker Weise ausgesetzt waren, primär zugrunde geht. Findet man doch oft genug an der Membrana Descemeti, in der Nachbarschaft der des Endothels völlig beraubten Partien, Zellen mit stark lädiertem Kern. Da aber ein Teil der losgelösten Endothelien imstande ist, eine junge Generation von Zellen zu liefern, so ist für diese der Nachweis der Lebensfähigkeit und damit auch ihrer biologischen Bedeutung erbracht. Dass wir die späteren Schicksale dieser Endothelabkömmlinge nicht verfolgen können, liegt an der kurzen Lebensdauer der aleukozytären Tiere. Der Nachweis der späteren Stadien müsste bei Normaltieren erbracht werden. Jedenfalls aber konnten wir die Weiterbildung dieser Zellen etwa bis zu der Grösse kleiner Lymphozyten verfolgen.

Die Teilungen der Endothelzellen vollziehen sich in der Weise, dass an der häufig vorhandenen Konkavität des Kernes eine Einkerbung auftritt, die schliesslich zu einer Zerteilung in zwei Kernfragmente führt. Auch kommt eine allmähliche Verdünnung der Kernsubstanz in der Mitte des Kernes vor, wobei diese Partie dann heller und gleichzeitig allseitig eingeengt erscheint. Es können dann zunächst zwei Kerne in einem Protoplasmaleib vorhanden sein. Die Teilung des Protoplasmas folgt später nach. Es resultieren dann Zellen, deren Kern etwa halb so gross ist, wie derjenige der älteren Generation, der aber in Uebereinstimmung steht mit den Kernfragmenten der in Teilung begriffenen Zellen.

Die Protoplasmafärbung einzelner Zellen dieser jüngeren Generation war basophil, bei der Mehrzahl aber oxyphil. Wir dürfen vielleicht hierin nach Pappenheim ein Zeichen dafür erblicken, dass diese letzteren Zellen älter sind. Eine besondere Struktur oder Granulierung zeigte das Protoplasma nicht. Die bei der primären Generation länglich ovalen bis ovoiden Kerne waren bei der jungen Generation stets annähernd rund.



Die Struktur der Kernsubstanz war auffallend gleichmässig, das Basi- und Oxychromatin zeigten sich gleichmässig verteilt.

Die biologische Bedeutung dieser Zellen ist zunächst noch nicht zu bestimmen. Es sei jedoch an dieser Stelle auf die Proliferationsfähigkeit der Hornhautendothelzellen in loco beim Menschen hingewiesen. Wird sie doch von Hanke (12) neuerdings zur Bildung des Narbengewebes nach perforierenden Verletzungen mit herangezogen [cf. auch Fuchs (6) und Nagano (18)].

Hinsichtlich der aus der Iris stammenden Zellen sei folgendes bemerkt:

Die grösseren dieser Elemente sind die grössten Zellen, die überhaupt in der Vorderkammer vorkommen (etwa drei Erythrozytenbreiten entsprechend). Bei diesen ist das Protoplasma fast immer mit Pigmentkörnchen vollgepfropft, so dass der Kern überhaupt nicht mehr zu sehen ist. Die Pigmentkörnchen sind fast ausnahmslos rundlich. Von den dicht vollgestopften Zellen finden sich alle Uebergänge bis zu Elementen, die im Protoplasma nur ein bis zwei Pigmentkörnchen enthalten. Dort, wo die Pigmentierung nicht zu stark ist, um ein Urteil über die Färbung des Protoplasmas zu gewinnen, erscheint dieses fast immer mehr oder weniger basophil. Seine Struktur ist im allgemeinen homogen, mitunter feinwabig. Eine Körnelung oder Granulation enthält das Protoplasma nicht, sondern nur die Pigmentkörnchen. Die Breite des Protoplasmas ist variabel. Der Zellkern liegt fast immer mehr oder weniger exzentrisch, mitunter so weit gegen den Rand der Zelle gerückt, dass zwischen jenem und der Zellkontur kein Zwischenraum mehr zu sehen ist. Der Bau des Kernes ist wesentlich kompakter (pachychromatisch), als bei den Endothelabkömmlingen. Nukleolen sind meist nicht mehr nachzuweisen. Die Kernformen sind sehr variabel: von etwa rundlicher Gestalt bis zu wurstähnlichen, auch leicht gelappten Formen finden sich alle Uebergänge. Ob wir in dieser Polymorphie der Kerne nur einen temporären Ausdruck infolge von amöboider Bewegung oder Anzeichen für progressive Kernentwickelung zu sehen haben, mag dahingestellt bleiben. Entsprechend der jetzt allgemein herrschenden Ansicht über die Kerngestaltung der polynukleären neutrophilen Zellen des Blutes, die in der Kernsegmentierung einen vitalen Prozess erblickt und sie nicht als einen transitorischen, von der amöboiden Bewegung abhängigen Zustand ansieht, dürfen wir vielleicht auch ein Gleiches für die Kernpolymorphie der Iriszellen annehmen. Ob die mitunter sehr weitgehende Einbuchtung des Kernes schliesslich zu einer Kern- und weiterhin zu einer völligen Zellteilung führt, müssen wir unentschieden lassen; es fehlen uns in dieser Richtung beweisende Beobachtungen. Die Zellgrösse als solche lässt sich hier nicht verwerten, da die Iriszellen schon im Momente ihrer Ablösung von der Irisvorderfläche von verschiedenem Ausmasse sind, sich in dieser Hinsicht also von den gleichmässig grossen Hornhautendothelzellen unterscheiden. Da wir jedoch mitunter, neben Basophilie des Protoplasmas, Irisabkömmlinge mit oxyphilem Protoplasma finden, so ist hierin vielleicht ein Hinweis auf die zunehmende Alterung der Zellen zu erblicken (s. 19).

Wenn auch die Abgabe der Zellen aus der Irisvorderfläche bewiesen ist, so bedarf die Frage doch noch kurz der Erörterung, von welchem Teil des Irisgewebes im einzelnen diese pigmentierten Zellen



stammen. Hierbei kommen, da eine hämatogene Genese auszuschliessen ist, folgende Elemente der Iris als Mutterboden in Frage:

a) die Adventitialzellen der Gefässe,
b) die Wanderzellen der Iris oder Klasmatozyten,
c) die Klumpenzellen [Elschnig-Lauber (5)],
d) die Irisstromazellen.

Die Adventitialzellen sind auszuschliessen und zwar aus folgendem Grunde:

Im anatomischen Präparat ist im allgemeinen eine Vermehrung der adventitialen Elemente, wenn sie überhaupt auftritt, nur in ganz geringem Masse nachweisbar, wenigstens für den Zeitraum, der hier in Frage kommt. Da, wo gelegentlich eine Kernvermehrung der Adventitialzellen sich beobachten liess, waren diese Zellen so viel kleiner, als die freien Zellen der Vorderkammer, dass diese Grössendifferenz nicht allein etwa auf Schrumpfung im Schnittpräparat bezogen werden konnte. Man müsste also annehmen, dass während der Durchwanderung durch das Irisgewebe, die nur sehr kurze Zeit in Anspruch nehmen kann, da sich ja bereits nach einer Stunde diese Zellen in der Vorderkammer finden, ein erhebliches Wachstum der Zellen stattgefunden hätte. Auch müsste während der Durchwanderung durch das Irisgewebe eine Aufnahme von Pigmentkörnchen erfolgt sein. Letzteres wäre wohl nur dann denkbar, wenn pigmenthaltige Zellen zugrunde gegangen und nun Pigmentkörnchen im Irisgewebe frei geworden wären. Hiervon ist jedoch an unseren Präparaten nichts zu bemerken, auch finden sich im Kammerwasser in frühen Stadien keine freien Pigmentkörnchen, die darauf schliessen lassen würden, dass ein Zerfall von Chromatophoren stattgefunden hat.

Als Ursprungszellen kämen weiterhin die Klasmatozyten in Frage. Einige Autoren, unter anderen auch Rados (22), der die Verhältnisse der Klasmatozyten am karmingespeicherten Tier untersucht hat, sind zwar der Ansicht, dass diese und die Adventitialzellen identisch wären. Da Marchand dieser Auffassung aber widerspricht, müssen wir diese Frage gesondert erörtern.

Die Klasmatozyten oder Pyrrholzellen Goldmann's (7) kommen im Auge nach Rados normalerweise in erheblicher Zahl in der Uvea vor. Sie sind kenntlich in ihrer Fähigkeit der vitalen Karminspeicherung. Abbildungen über die Iris sind in der Literatur nicht zu finden. Unsere eigenen diesbezüglichen Versuche sind leider aus äusseren Gründen unvollständig geblieben. Gleichwohl sind wir der Ansicht, dass die Klasmatozyten hier jedenfalls, wenn überhaupt, nur in ganz geringfügigem Masse in Frage kommen können, und zwar aus folgendem Grunde: Rados schreibt den Klasmatozyten der Uvea freilich die Fähigkeit der Phagozytose von Pigmentkörnchen zu, ohne jedoch den strengen Beweis hierfür zu erbringen. Es könnte sich hier bei den von jenem Autor abgebildeten Zellen auch um eine primäre Anwesenheit von Pigment handeln. Jedenfalls ist aber, nach den bisherigen Angaben zu urteilen, eine so hochgradige Pigmentinfiltration, wie wir sie mitunter bei unseren Zellen finden, bei den Klasmatozyten nicht nachgewiesen.



Die Klumpenzellen, Abkömmlinge des Epithelblattes der Iris, zeigen allerdings hochgradige Pigmentierung, ebenso wie einzelne unserer freien Zellen. Es lässt sich deshalb nicht mit Sicherheit entscheiden, ob nicht gelegentlich auch diese Klumpenzellen mit in Frage kommen. Für die Mehrzahl unserer pigmentierten Exsudatzellen gilt dies aber jedenfalls nicht, da diese ja von vorneherein einen ausserordentlich wechselnden Grad der Pigmentierung des Protoplasmas zeigen.

Wir kommen deshalb zu dem Schluss, dass es sich bei unseren Iriszellen, zum mindesten in der Hauptsache, um Elemente handelt, die bereits primär Pigmentkörnchen führen und zwar in variabler Menge. Dieser Forderung genügen aber die eigentlichen Stromazellen (Chromatophoren) der Iris: hier beobachten wir neben dick mit Pigment vollgestopften Zellleibern andere, bei denen das Pigment spärlich vorhanden ist, genau wie wir es auch bei den emigrierten Zellen fanden. Auch die grössere oder geringere Pigmentierung der Iris überhaupt kommt in dem Pigmentgehalt der ausgewanderten Zellen zum Ausdruck. Beim Albino fehlen bei letzteren die Pigmentkörnchen völlig (Versuch 80). Dafür, dass es sich hier in der Tat um Stromazellen der Iris handelt, sprechen auch die Schnittpräparate. Wir sehen die Zellen des vorderen Stromablattes sich loslösen und sich aus dem Irisgewebe hinausschieben, während die tieferen Irisschichten völlig unbeteiligt erscheinen[1]).

Auch die Kernstruktur, wie wir sie bei den freien Zellen finden, steht in befriedigender Uebereinstimmung mit derjenigen der Irisstromazellen bzw. der Chromatophoren.

Wir kommen also zu dem Resultat, dass wir in den pigmenthaltigen freien Zellen der Vorderkammer beim aleukozytären Tier jedenfalls im wesentlichen ausgewanderte Chromatophoren des Irisstromas zu erblicken haben, und dass es sich hier nicht um Adventitialzellen oder Klasmatozyten (Pyrrholzellen) handelt.

Die biologische Bedeutung dieser histiogenen Zellen, die wir in der gleichen Weise neben den hämatogenen Elementen auch beim Normaltier konstatieren können, lässt sich auf Grund unserer nur kurz dauernden Versuche beim aleukozytären Tier nicht mit Sicherheit entscheiden. Wahrscheinlich kommt diesen Zellen die Fähigkeit der Makrophagie zu, wofür anderenorts zu referierende Beobachtungen beim Menschen sich verwerten lassen. Im übrigen handelt es sich hier um eine für unser Hauptthema nicht wesentliche Spezialfrage.

4. Glaskörper bzw. hintere Kammer.

a) Ziliarkörper.

Zwischen den Ziliarfortsätzen finden sich, soweit unsere Kontrollbeobachtungen reichen, auch normalerweise beim Kaninchen schon einzelne freie Zellen. Es ist deshalb dem Auftreten derselben bei geringer Anzahl und fehlender Pigmentierung des Protoplasmas eine pathologische

1) Auf die Bedeutung dieses Vorganges für die Pathologie des menschlichen Auges, speziell die Entpigmentierung und Rarifizierung des vorderen Stromablattes bei chronischer Iritis wird der eine von uns bei anderer Gelegenheit zu sprechen kommen.



Bedeutung zunächst noch nicht beizumessen. Eine Bedeutung für unsere Frage kann deshalb diesen Elementen nicht beigemessen werden.

Anders steht es dagegen mit den massenhaft vorkommenden Zellen in dieser Gegend, wie wir sie nach Injektionen des entzündungserregenden Agens in die Vorderkammer beobachten konnten. Hier handelt es sich, wie einzelne Schnittpräparate mit Sicherheit erkennen lassen, um eine Abstossung von Gewebszellen. Diese Beobachtungen stehen durchaus in Uebereinstimmung mit den Befunden, die Rosenow (24) am Auge aleukozytärer Hunde erheben konnte, ohne freilich zu den gleichen Schlüssen wie wir zu gelangen.

Es entsteht die Frage, woher diese Zellen stammen. Auch hier kommen verschiedene Mutterböden in Frage:

1. die Adventitialzellen der Gefässe,
2. die nach Rados auch hier vorkommenden Klasmatozyten,
3. der Epithelbelag der Ziliarfortsätze.

Die ersten beiden Möglichkeiten sind im wesentlichen aus den gleichen Gründen, wie sie oben für die Iris dargelegt sind, auszuschliessen, wir sehen von einer eingehenden Besprechung deshalb hier ab. Es bleibt demnach nur die Annahme übrig, dass die Zellen mindestens in der Hauptsache dem Ziliarepithel entstammen. Hierfür spricht der Augenschein bei der Durchmusterung der Schnittpräparate. Wir sehen die freigewordenen Zellen, sowohl hinsichtlich Grösse und Beschaffenheit des Kernes, wie auch nach den Protoplasmaeigenschaften durchaus in Uebereinstimmung mit den noch festhaftenden Ziliarepithelzellen selbst. Auch der Umstand, dass die freien Zellen zum Teil Pigmentkörnchen führen, zum Teil frei von denselben sind, lässt sich in gleichem Sinne verwerten, da die glaskörperwärts gerichtete Lage des Ziliarepithels pigmentlos, die periphere dagegen pigmenthaltig ist. Wir kommen deshalb zu dem Resultat, dass die Epithelzellen der Ziliarfortsätze sich loslösen und frei in den Glaskörper übertreten können.

Die Frage, ob diesen Zellen eine biologische Bedeutung beizumessen ist, lässt sich auf Grund unserer Beobachtungen nicht entscheiden, doch meinen wir, dass es sich hier nicht nur um eine reine Epitheldesquamation zugrunde gehender Elemente handelt. Hierfür sprechen Befunde im menschlichen Auge, wie sie der eine von uns erheben konnte (4).

b) Adventitialzellen der Papillengefässe.

Normalerweise finden sich keine oder nur verschwindend wenig freie Zellen vor der Kaninchenpapille im Glaskörper. Wir haben bei unseren Versuchen aber wiederholt eine stärkere Abstossung von zelligen Elementen von den Gefässscheiden beobachten können, welche als Fernwirkung des entzündlichen Reizes aufgefasst werden muss. Es ist in dieser Hinsicht besonders bemerkenswert, dass die anscheinend leichter diffusiblen Stoffe, insbesondere das Jequiritol, trotz der sonst relativ geringen Reizwirkung im Vergleich zum schwerer diffusiblen Terpentin, gerade an den Papillengefässen eine grössere Wirksamkeit entfalten. Wir müssen diese Verhältnisse wohl dahin deuten, dass in dem Saftstrom,



welcher durch den Glaskörper nach der Papille zu zieht, leichter diffusible Substanzen eher in den hinteren Bulbusabschnitt abtransportiert werden. Soweit sich ein Urteil lediglich auf Grund der Schnittpräparate, auf die wir hier allein angewiesen sind, bilden lässt, handelt es sich bei den hier zu besprechenden Exsudatzellen um rund- bis leicht gelapptkernige Zellen mit breitem Protoplasma. Wie aus den Textabbildungen 8 und 10 zu ersehen, dürfte kein Zweifel darin bestehen, dass sich diese Zellen von den Gefässscheiden loslösen. Da weisse Blutelemente beim aleukozytären Tier völlig fehlen, so kämen an dieser Stelle ausser den Adventitialzellen nur noch die Endothelien der Gefässe in Betracht. An diesen sind aber irgend welche Anzeichen von Proliferation oder Erscheinungen beginnender Mobilisierung nicht nachweisbar. Wir können daher in diesen Zellen ein klassisches Beispiel für die Marchand'sche Auffassung erblicken, dass die Adventitia der Gefässe sich an der Bildung von Entzündungszellen beteiligt.

Die vorstehend mitgeteilten Versuchsergebnisse liefern also den Beweis, dass wir bei Setzung eines entzündlichen Reizes in der Hornhaut, bzw. in der Vorderkammer, an den verschiedensten Stellen des Auges lokal entstandene Entzündungszellen auftreten sehen. Vor allen Dingen handelt es sich hier als Mutterboden um das Endothel der gefässlosen Hornhaut und um die Irisstromazellen. Daneben finden wir auch noch das Ziliarepithel und die Adventitia der Papillengefässe beteiligt. Unsere Versuche bringen also eine Erweiterung der bisher vorhandenen Kenntnisse über die histiogene Entstehung von Exsudatzellen.

Die Versuche von Lippmann-Plesch (15 und 16) an der Pleura aleukozytärer Tiere hatten den Nachweis erbracht, dass die Serosadeckzellen imstande sind, vital tätige Exsudatzellen zu liefern. Durch ihre Fähigkeit zur Teilung entstanden schliesslich lymphozytengrosse Zellen. Genau das Analoge konnten wir hier an den Hornhautendothelien beobachten. Auch diese geben ihre biologische Bedeutung durch ihre Fähigkeit zu amitotischer Teilung auch nach Loslösung aus dem Zellverbande zu erkennen. Es entstehen auf diese Weise auch hier schliesslich etwa lymphozytengrosse Zellen im Exsudat der Vorderkammer.

Unsere Versuche bilden zugleich eine Widerlegung der von Pappenheim (20) an den Lippmann-Plesch'schen Versuchen geäusserten Bedenken. Dieser Autor hatte auf Grund von Versuchen an dem Peritoneum karmingespeicherter aleukozytärer Tiere konstatiert, dass die Karminzellen (Klasmatozyten) in das Peritonealexsudat eingingen. Er war auf Grund dieser Versuche zu der Ansicht gekommen, dass es sich bei den Versuchen von Lippmann-Plesch nicht um Serosadeckzellen, sondern um diese Klasmatozyten gehandelt hätte. In der ausführlichen Veröffentlichung haben bereits Lippmann - Plesch die Einwände Pappenheim's zu widerlegen gesucht (s. o.). In dem gleichen Sinne sprechen auch unsere hier mitgeteilten Versuchsergebnisse am Hornhautendothel. Die Ausstriche liefern den Beweis der vitalen Befähigung der abgestossenen Endothelien. Der Umstand, dass die Hornhaut vollkommen



gefässlos ist, erlaubt es, die Mitbeteiligung der Adventitia in diesem speziellen Falle mit Sicherheit auszuschliessen. Auch eine Mitwirkung von nicht mit der Adventitia im Zusammenhang stehenden Klasmatozyten ist für die endothelialen Abkömmlinge mit Sicherheit von der Hand zu weisen. Nach Rados finden sich in der normalen Hornhaut keinerlei karmingespeicherte Zellen, allerdings sollen sie nach diesem Autor sehr schnell in die entzündete Hornhaut einwandern. Eine Abgabe von Klasmatozyten durch die Lamellen der Hornhaut nach hinten ist aber nicht nachgewiesen. Ueberdies haben wir am aleukozytären Tier nur ganz vereinzelt eine Kernvermehrung im Hornhautgrundgewebe gefunden. Für diese wenigen Fälle muss allerdings die Möglichkeit einer Abstammung der Kernvermehrung des Hornhautstromas aus den adventitialen bzw. aus den klasmatozytären Elementen des Gewebes in der Umgebung des Limbus corneae zugegeben werden (cf. Fig. 5, S. 333).

Eine sichere Vermehrung der fixen Hornhautzellen selber haben wir also in den hier allein in Frage kommenden frühen Entzündungsstadien nicht konstatieren können. Wir dürfen deshalb auch in unseren diesbezüglichen Beobachtungen noch keine zweifelsfreie Bestätigung der Grawitzschen Auffassung über die Entstehung lokaler Zellen aus der Hornhautsubstanz erblicken, die an sich auch durch unsere Versuche prinzipiell gestützt wird, im Gegensatz zu der bisherigen allgemeinen Ablehnung, welche sie erfahren hat.

Aus ähnlichen Gründen, wie sie eben für die Hornhautendothelien entwickelt worden sind, dürfen wir auch bei den aus der Iris stammenden Exsudatzellen eine Mitbeteiligung der Adventitia in unseren Versuchen mit Sicherheit ausschliessen. Es fehlte durchweg eine Vermehrung der Kerne der Gefässwandzellen. Auch scheint uns die Auffassung, dass bei den Iriszellen ausschliesslich Klasmatozyten, deren Wanderungsfähigkeit ja allgemein anerkannt ist, in Frage kämen, nicht zutreffend zu sein. Vereinzelt mögen auch wohl diese Elemente sich in unseren Versuchen vorgefunden haben, in der Hauptsache stammen aber die pigmenthaltigen Zellen in der Vorderkammer sicher von den Irisstromazellen ab. Ob die Klumpenzellen der Iris hier eine Rolle spielen, muss dahingestellt bleiben, jedenfalls ist ihre Rolle nur untergeordnet.

Eine Bestätigung der Marchand'schen Ansicht von der Bedeutung der Adventitia für die Genese der Exsudatzellen liefern die gelegentlichen Beobachtungen an den Papillengefässen, auf die hier nochmals näher einzugehen sich erübrigen dürfte.

Wir müssen aber doch noch ausdrücklich betonen, dass man nicht etwa daraus schliessen dürfe, in unseren Versuchen an der Iris, bzw. in denen des einen von uns an der Pleura, seien die Adventitialzellen dieser Gewebe an der Lieferung der lokal entstandenen Zellen beteiligt. Pappenheim und Fukushi (21) haben darauf hingewiesen, dass das Thorium X die einzelnen Zellarten nicht gleichmässig schädigt, sondern zuerst die Zellen der blutbereitenden Organe im engeren Sinne, dann die Klasmatozyten, und zuletzt die adventitialen Elemente ergriffen werden. Wir bemühten uns im allgemeinen mit einem starken Thoriumüberschuss zu arbeiten, so dass alle diese Zellarten reaktionsunfähig

waren. Diese Tiere waren es, an denen wir den Beweis für das Fehlen der Beteiligung der Adventitialzellen geführt haben (siehe Lippmann-Plesch), ein Beweis, der in unanfechtbarer Weise durch das Arbeiten an der gefässlosen, also auch adventitialzellenfreien Kornea noch erhärtet worden ist. Aber das schliesst natürlich nicht aus, dass bei manchen Tieren die Thoriumdosis zufällig so getroffen war, dass sie zwar schon die Zellen der blutbereitenden Organe im engeren Sinne, nicht aber die adventitialen Elemente bis zur Reaktionsunfähigkeit schädigte.

Alle bisher besprochenen lokal entstandenen Exsudatzellen stammen aus Geweben ab, welche entwicklungsgeschichtlich auf das Mesenchym zurückgehen. Nach neueren Untersuchungen [Bach-Seefelder (3)] ist ja auch das Hornhautendothel als Mesenchymabkömmling zu betrachten. Demgegenüber verdient es unser besonderes Interesse, dass auch epitheliales, dem Ektoderm entstammendes Gewebe, wie es das Ziliarepithel darstellt, die Fähigkeit besitzt, Exsudatzellen zu liefern. Wir müssen uns versagen, auf diesen Punkt hier näher einzugehen, da unsere diesbezüglichen Versuche, insbesondere infolge Fehlens von Ausstrichen von Glaskörperpunktaten ein endgültiges abschliessendes Urteil noch nicht erlauben. Eine Ergänzung der Versuche in dieser Richtung ist leider durch den Krieg unmöglich geworden, es sei deshalb nur auf die Mitteilung des einen von uns, welche die menschliche Pathologie betrifft, verwiesen (4).

Wir können demnach auf Grund der bisherigen Erfahrungen über die lokale Genese von Entzündungszellen konstatieren, dass diese Fähigkeit nicht nur den eigentlichen blutbildenden Geweben innewohnt, sondern dass zunächst auch das Mesenchym in seinen nicht spezifisch hämatologisch umgewandelten Organen imstande ist, Exsudatzellen zu liefern (Adventitialzellen, Klasmatozyten, Irisstroma, Hornhautendothel). Neben dem Mesenchym sind aber auch epitheliale Gewebe zu der gleichen Funktion imstande. Die Serosadeckzellen, die vom mittleren Keimblatt sich ableiten, und die Ziliarepithelien, die ektodermalen Ursprungs sind, geben Beispiele für das eben Gesagte. Wir müssen deshalb die Fähigkeit zur Bildung von Exsudatzellen als eine Eigenschaft der Körpergewebe ansehen, welche viel weiter verbreitet ist, als die bisherige Lehre es annahm. Daran, dass diese Exsudatzellen lebensfähig sind und ihnen die Fähigkeit zur Entfaltung wichtiger biologischer Funktionen innewohnt, dürften die Resultate der vorliegenden Untersuchungen keinen Zweifel lassen.

Zusammenfassung.

1. Am Auge völlig blutleukozytenfreier Tiere lässt sich durch Einführung entzündungserregender Substanzen in das Auge (bei unseren Versuchen Injektion in die Hornhautlamellen oder in die vordere Augenkammer) die Bildung blutzellähnlicher Exsudatzellen hervorrufen.

2. Durch Dosierung des Reizes gelingt es, den Entzündungsprozess entweder nur auf die Hornhaut oder zugleich auch auf die Iris bzw. die tieferen Augengewebe zu lokalisieren. Die Punktion der vorderen Augenkammer erlaubt, die Zellen, die, wie an Organschnitten verfolgt werden

kann, sich ablösen und in das Kammerwasser übertreten, unter Zuhilfenahme der Blutausstrich- und unter Anwendung der spezifischen Blutfärbemethoden zu untersuchen.

3. Die isolierte Reaktion der Kornea gestattet, die dann im Kammerwasser auftretenden Zellen als Derivate des Hornhautendothels zu identifizieren. Bei stärkerem Reiz gibt auch die Iris (Stromazellen, Chromatophoren) Entzündungszellen ab. Diese beiden Zellarten sind mit Sicherheit von einander zu unterscheiden.

4. Die Derivate der Hornhautzellen liefern durch amitotische Teilung junge Zellen, die in ihrer Grösse und im Verhältnis des Zellkerns zum Protoplasma mit den Lymphozyten des Blutes übereinstimmen, sich aber in der feineren Kernstruktur von ihnen unterscheiden.

5. Die aus der Iris stammenden Zellen sind insbesondere auch an ihrem Pigmentgehalt im Protoplasma (sozusagen ihrer physiologischen Vitalfärbung) deutlich erkennbar.

6. Auch das Ziliarepithel und — bei nicht allzuschwerer Thoriumschädigung — die Adventitia der Papillengefässe beteiligen sich am Entzündungsprozess durch Abgabe von Zellen in den Glaskörperraum. Dass aber nicht ausschliesslich die Adventitia bzw. die Klasmatozyten für lokal entstandene Exsudatzellen als Mutterboden in Frage kommen, beweisen mit aller Schärfe unsere Versuche am Endothel der gefässlosen Hornhaut.

7. Unsere Versuche bieten demnach eine Erweiterung der Aschoffschen Auffassung, dass neben die Blutleuko- und -lymphozyten eine dritte Art freier Zellen, die Histiozyten, zu stellen sind.

8. Es können jetzt als Mutterböden, die für die Exsudatzellen in Betracht kommen, folgende als festgestellt gelten:

a) Das Mesenchym als Abkömmling in der Hauptsache des mittleren Keimblattes (13): Hämatopoetische Organe im engeren Sinne, Klasmatozyten, Adventitialzellen (Karminspeicherung: Aschoff, Kiyono, Pappenheim), Hornhautendothel, Irisstroma.

b) Mittleres Keimblatt: Serosadeckzellen (Weidenreich, Lippmann-Plesch, Pappenheim).

c) Ektoderm: Ziliarepithel, welches in Analogie zu setzen ist zu der Glia des Zentralnervensystems (Fettkörnchenzellen).

9. Die Fähigkeit zur Produktion blutähnlicher Zellen als Reaktion auf einen Entzündungsreiz ist somit viel verbreiteter, als bisher angenommen. Sie kann unabhängig von dem Vorhandensein von Blutgefässen sein, das beweist vor allem der Versuch an der gefässlosen Hornhaut.

10. Die Schädigung der Gewebszellen durch intravenöse Injektion von Thorium X braucht trotz tödlicher Dosis nicht so weit zu gehen, um die Reaktionsfähigkeit der in Betracht kommenden Gewebe vollständig zu hemmen.

11. Die intravenöse Injektion von Thorium X an sich bewirkt am Auge keinerlei nachweisbaren Veränderungen, im Gegensatz zu der lokalen Einwirkung des Thoriums bei direkter Einführung in das Augeninnere (Abelsdorff, Stargardt).



Erklärung der Abbildungen im Text und auf den Tafeln XXII und XXIII.

Sämtliche Vorderkammerausstriche sind nach der panoptischen Pappenheim-Methode (May-Grünwald-Giemsa) gefärbt, die Schnittpräparate mit Hämatoxylin-Eosin.

Figur 1 [Tier 26 r.[1])]. Spur Terpentin intrakorneal. Versuchsdauer 27 Std. Zu Beginn des Versuches noch 10 Weisse im Kubikmillimeter. Loslösung einer Iriszelle von der Vorderfläche der Iris. Zeiss homogene Immersion $^1/_{12}$. Kompens.-Okular 6.

Figur 2 (Tier 14 r.). 0,1 Terpentin intrakorneal. Versuchsdauer 36 Std. Weisse zu Beginn des Versuches = 0. Dicht pigmentierte Iriszellen an der Hornhauthinterwand. Zeiss homogene Immersion. Okular 4.

Figur 3 (Tier 48 l., Normaltier). Terpentin in die Vorderkammer. Zellen aus dem Punktat der Vorderkammer nach 21 stündiger Versuchsdauer. Zeiss homogene Immersion $^1/_{12}$. Kompens.-Okular 8. — 3a. Pseudo-eosinophiler polynukleärer Leukozyt in Zerfall. — 3b. Mononukleäre pigmenthaltige Zelle, die einen Erythrozyten aufgenommen hat. — 3c. Mononukleärer „Lymphozyt".

Figur 4 (Tier 40 r.). Terpentin in die Vorderkammer. Weisse = 0. Pigmentierte Zellen im Vorderkammerpunktat, 24 Std. nach Beginn des Versuches. Zeiss homogene Immersion $^1/_{12}$. Kompens.-Okular 8.

Figur 4a (Tier 39 l.). Schnittpräparat. Terpentin in die Vorderkammer. Weisse = 0. Versuchsdauer 7 Std. 30 Min. Freie Hornhautendothelzellen in der Vorderkammer, zum Teil noch mit charakteristischer Bohnenform. Die eine Zelle im Beginn amitotischer Teilung des Kernes. Zeiss-Immersion $^1/_{12}$. Kompens.-Okular 8.

Figur 5 (Tier 40 r., Text S. 333). Terpentin in die Vorderkammer. Weisse = 0. Versuchsdauer 30 Std. Schnitt durch die Hornhaut nahe am Limbus (a). Zwischen dem stark (violett) gefärbten Terpentintropfen, der bei der Injektion im Stichkanal zurückgeblieben ist, im Stroma der Hornhaut und dem Limbus kleinzellige Infiltration. Zeiss-Objektiv AA. Okular 3.

Figur 6 (Tier 60 r., Text S. 334). Schnittpräparat. Terpentin in die Vorderkammer. Versuchsdauer 36 Std. Weisse im Beginn des Versuches etwa 20 im Kubikmillimeter. Partie aus den Ziliarfortsätzen, zwischen denen massenhaft freie Zellen erkennbar sind (keinerlei echte Blutelemente). Vergrösserung Zeiss-Objektiv AA. Okular 4.

Figur 7a. Dasselbe Versuchstier wie Figur 6. Partie von der Oberfläche eines Ziliarfortsatzes mit abgestossener Pigmentzelle (Ziliarepithelzelle). Zeiss homogene Immersion $^1/_{12}$. Kompens.-Okular 8. — 7b. Schnitt. Freie mononukleäre Zellen im Glaskörper in der Nähe der Ziliarfortsätze (unpigmentierte Ziliarepithelien). Zeiss homogene Immersion $^1/_{12}$. Kompens.-Okular 8.

Figur 8 (Tier 51 r., Text S. 336). Schnittpräparat. Verdünntes Jequiritol in die Vorderkammer. Weisse = 0. Versuchsdauer 5 Std. 15 Min. Physiologische Exkavation der Papille und Auswanderung von Gefässwandzellen in den Glaskörper. Zeiss-Objektiv AA. Okular 8.

Figur 9 (Tier 56 und 57). Vorderkammerausstrich. Jequiritol II konzentriert in die Vorderkammer. Weisse = 0. Verband von abgestossenen Endothelzellen im Punktat, 17 Std. nach Beginn des Versuches. Die Kittlinien sind nicht gut erkennbar. Zeiss homogene Immersion $^1/_{12}$. Okular 4.

Figur 10 (Tier 57 r., Text S. 337)). Versuchsdauer 19 Std. Jequiritol II konzentriert in die Vorderkammer. Weisse = 0. Gefäss auf der Papille. Zellen aus der Adventitia in Abstossung. Zeiss homogene Immersion $^1/_{12}$. Okular 4 (auf $^1/_2$ verkleinert).

1) d. h. Rechtes Auge vom Versuchstier 26.



Figur 11 (Tier 35 l.). Schnittpräparat. Virulente Schweinerotlauf-Bouillon in die Vorderkammer. Weisse = 0. Versuchsdauer 33 St. Abgabe verschieden grosser Zellen von der Irisvorderfläche. Dieselben Zellen finden sich dann in der Vorderkammer bis gegen die Hornhauthinterwand.

Figur 12 (Tier 37 r.). Schnittpräparat. Virulente Schweinerotlauf-Bouillon in die Vorderkammer. Weisse = 0. Versuchsdauer 21 Std. Loslösung von Iriszellen aus der Irisvorderfläche. Zeiss homogene Immersion $^1/_{12}$. Kompens.-Okular 8.

Figur 13—15 (Tier 74 r.). Tuberkulin intrakorneal. Weisse = 0. Versuchsdauer etwa 12 Std. Zellen im Punktat, das post mortem gewonnen ist. — Figur 13. Endothelzellen zum Teil mit baso- (a), meist mit oxyphilem Protoplasma (d, e, f). Zwei Kerne in einem Protoplasmaleib (b und c). Zeiss homogene Immersion $^1/_{12}$. Kompens.-Okular 8. — Figur 14. Kleinere Zelle, ähnlich wie in Figur 13, offenbar die jüngere Generation. Zeiss homogene Immersion $^1/_{12}$. Kompens.-Okular 8. — Figur 15. Zwei Endothelzellen, von denen die eine geteilt und deren eine Teilhälfte herausgefallen ist. Zeiss homogene Immersion $^1/_{12}$. Okular 4.

Figur 16[1]) (Tier 63 r. und l.). Vorderkammerausstrich. Tuberkulin in die Vorderkammer. Weisse = 0. Zellen aus dem Vorderkammerpunktat nach Versuchsdauer von 4 Std. Endothelzellen in ihrer charakteristischen ovalen bis nierenförmigen Form. Zum Teil tiefe Einkerbung des Kernes (16a unten) oder Einschnürung (16b). Zeiss homogene Immersion $^1/_{12}$. Kompens.-Okular 8.

Figur 17[1]) (Tier 63 r. und l.). Punktat post mortem entnommen. Versuchsdauer 20 Std. Iriszellen mit verschieden starker Pigmentierung. Kern polymorph, rundlich bis gelappt. Protoplasma baso- bis oxyphil. Immersion $^1/_{12}$. Kompens.-Okular 8.

Figur 18 (dasselbe Versuchstier). Schnittpräparat. Versuchsdauer etwa 20 Std. Quellung der Endothelzellen der Hornhauthinterfläche. Daneben (nicht gezeichnet) beginnende Ablösung derselben. Zeiss homogene Immersion $^1/_{12}$. Okular 4.

Figur 19 (Tier 17 l.). Schnittpräparat. Terpentin intrakorneal. Weisse = 400, also unreiner Versuch. Versuchsdauer 70 Std. Chromatophore, die sich aus der Irisoberfläche herauszuschieben beginnt. Zeiss homogene Immersion $^1/_{12}$. Kompens.-Okular 6.

Figur 20 (Tier 63r., Text S. 343). Versuchsdauer etwa 20 Std. Tuberkulin in die Vorderkammer. Weisse = 0. Schnitt durch die Iris in ihrer ganzen Dicke. Die Gefässe zeigen keinerlei Infiltration bzw. Kernvermehrung ihrer Wandungen. Irisvorderfläche (a) aufgelockert infolge Abgabe von Iriszellen. Ihr aufgelagert zarte Exsudatschicht.

Literaturverzeichnis.

1) Abelsdorff, Die Wirkung des Thorium X auf das Auge. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1914. Bd. 2. S. 321. — 2) Aschoff und Kiyono, Zur Frage der grossen Mononukleären. Folia haematol. 1913. Bd. 15. S. 383. — 3) Bach-Seefelder, Atlas zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Auges. Leipzig 1912. — 4) Brückner, Zur Zytologie des Auges. Bericht der Heidelberger Ophthalmol. Ges. 1916. S. 471. — 5) Elschnig-Lauber, Ueber die sogenannten Klumpenzellen der Iris. v. Graefe's Arch. f. Ophthalmol. Bd. 65. S. 428. — 6) Fuchs, Ueber chronische endogene Uveitis. v. Graefe's Arch. f. Ophthalmol. Bd. 84. S. 201. (Figg. 10—14.) — 7) Goldmann, Die äussere und innere Sekretion des gesunden Organismus im Lichte der „vitalen Färbung". Beitr. z. klin. Chir. Bd. 64. S. 192. — 8) Grawitz, Wanderzellenbildung in der Hornhaut. Deutsche med. Wochen-

1) Figg. 16 und 17 (im Kreise) sind versehentlich bei der Reproduktion etwas verkleinert wiedergegeben.



schrift. 1913. Nr. 28. — 9) Derselbe, Abbau und Entzündung des Herzklappengewebes. Berlin 1914. — 10) Grawitz, Schläfke und Uhlig, Ueber Zellenbildung in Kornea und Herzklappen. Greifswald 1913. — 11) Greeff, Befund am Corpus ciliare nach Punktion an der vorderen Kammer. Arch. f. Augenheilk. Bd. 28. S. 178. — 12) Hanke, Studien über die Regeneration des Hornhautgewebes und die wahre Natur der Keratoblasten. v. Graefe's Arch. f. Ophthalmol. 1915. Bd. 89. S. 350. — 13) Hertwig, O., Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte der Menschen und der Wirbeltiere. 10. Aufl. Jena 1915. — 14) Kiyono, Die vitale Karminspeicherung. Jena 1914. — 15) Lippmann und Plesch, Studien am aleukozytären Tier: Ueber die Genese der „Lymphozyten" in den Exsudaten seröser Höhlen. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 29. — 16) Dieselben, Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Entstehung und Bedeutung der Exsudatlymphozyten. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1915. Bd. 118. S. 283. — 16a) Marchand, Ueber die Herkunft der Lymphozyten und ihre Schicksale bei der Entzündung. Verhandl. d. deutschen Patholog. Ges. 1913. — 17) Maximow, Experimentelle Untersuchungen über die entzündliche Neubildung von Bindegewebe. V. Suppl.-H. d. Beitr. z. patholog. Anat. usw. Jena 1902. — 18) Nagano, Untersuchungen zur Pathologie des Hornhautendothels. Arch. f. Augenheilk. 1914. Bd. 76. S. 20. — 19) Pappenheim, Atlas der menschlichen Blutzellen. Jena 1905—1912. — 20) Derselbe, Ueber die Natur der einkernigen lymphoiden Zellformen in den entzündlichen Exsudaten seröser Höhlen, speziell des Peritoneums beim Meerschweinchen. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1913. Bd. 24. S. 997. — 21) Pappenheim und Fukushi, Neue Exsudatstudien und weitere Ausführungen über die Natur der lymphoiden peritonealen Entzündungszellen. Folia haematol. 1913. Bd. 17. S. 257. — 22) Rados, Die Ausscheidung von intravenös injiziertem Karmin und Trypanblau im Auge. v. Graefe's Arch. f. Ophthalmol. 1913. Bd. 85. S. 381. — 23) Römer, Experimentelle Untersuchungen über Abrin- (Jequiritol) Immunität als Grundlage einer rationellen Jequiritytherapie. v. Graefe's Arch. f. Ophthalmol. Bd. 52. S. 72. — 24) Rosenow, Studien über Entzündung beim leukozytenfreien Tier. Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. Bd. 3. S. 42. — 25) Salzmann, Anatomie und Histologie des menschlichen Augapfels. Leipzig und Wien 1912. — 26) Stargardt, Versuche mit Thorium X am Auge. Zeitschr. f. Augenheilk. Bd. 24. S. 195. — 27) Tschaschin, Ueber die „ruhenden Wanderzellen" und ihre Beziehungen zu den anderen Zellformen des Bindegewebes und zu den Lymphozyten. Folia haematol. Bd. 17. S. 317. — 28) Weidenreich, Die Leukozyten und verwandte Zellformen. Wiesbaden 1911.

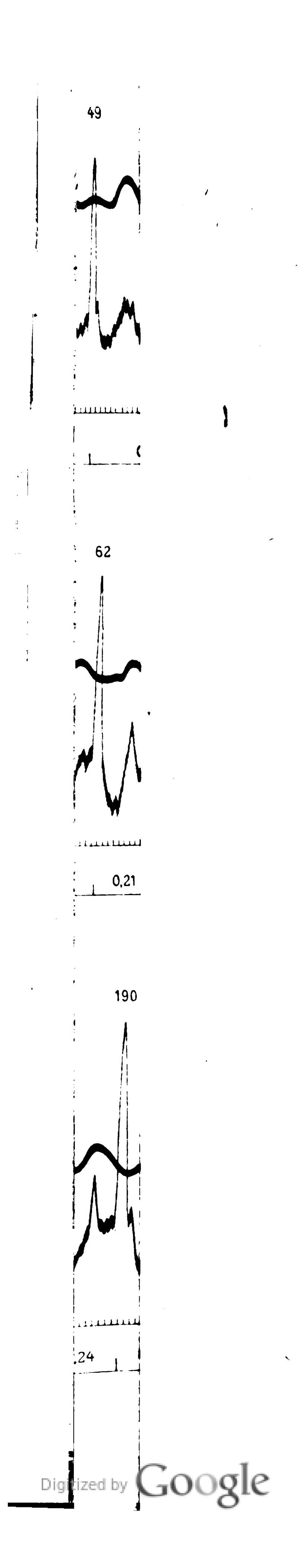


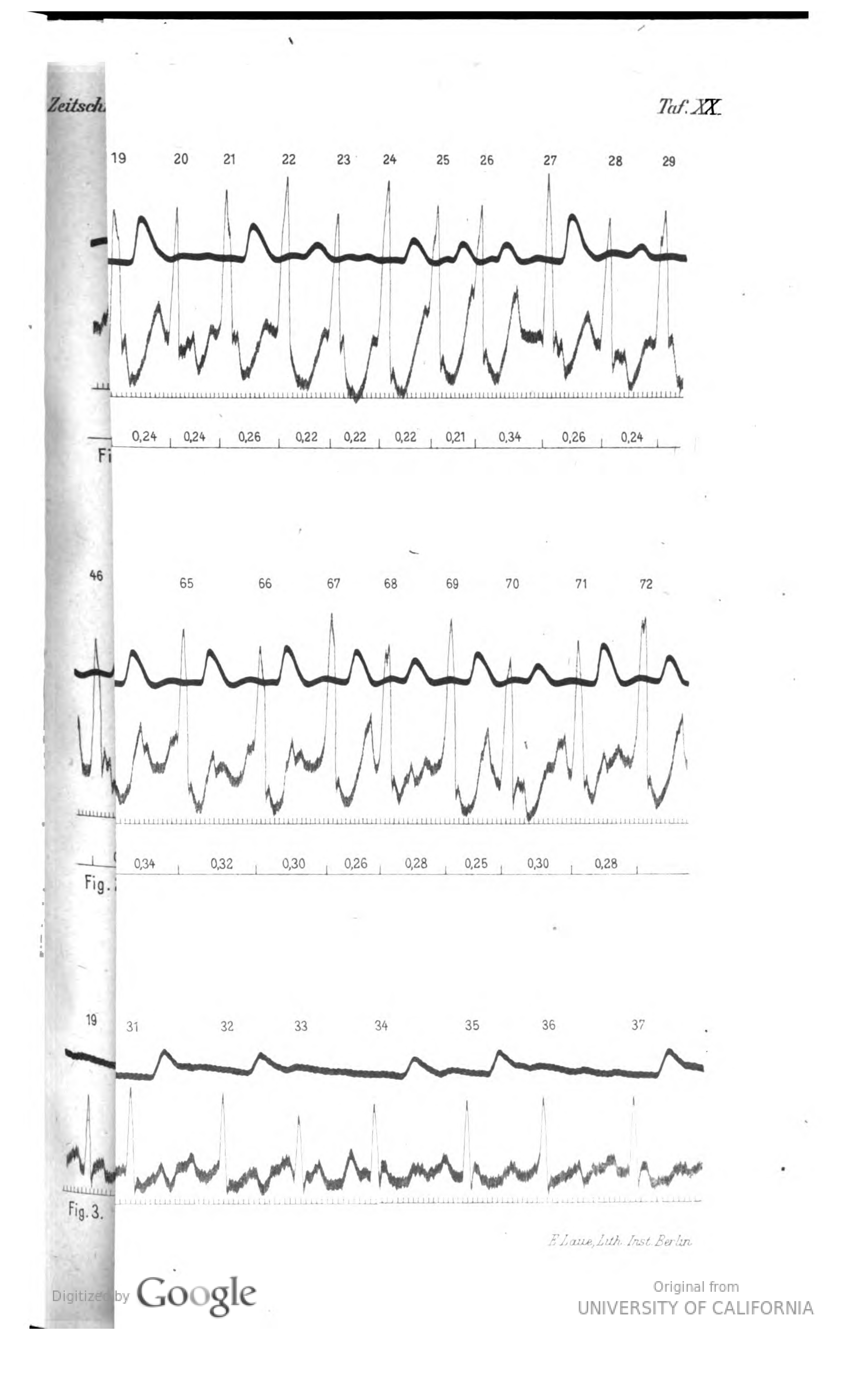
XXIII.

Berichtigung.

Im Artikel des Priv.-Doz. Dr. O. Roth: „Untersuchungen über die aurikuläre paroxysmale Tachykardie und ihre Beziehungen zur aurikulären Extrasystolie, sowie zur aurikulären Tachykardie ohne entsprechende Beschleunigung der Ventrikel“, diese Zeitschr., Bd. 19, H. 1, S. 97, lies im Literaturverzeichnis: **Beck, Med. Klinik, 1911, Nr. 41.**

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.


49
62
0,21
190
.24


19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29
0,24 0,24 0,26 0,22 0,22 0,22 0,21 0,34 0,26 0,24
Fi
46 65 66 67 68 69 70 71 72
0,34 0,32 0,30 0,26 0,28 0,25 0,30 0,28
Fig.
19 31 32 33 34 35 36 37
Fig. 3.
E. Laue, Lith. Inst. Berlin.

31 32 33

0,66 0,62

12 13

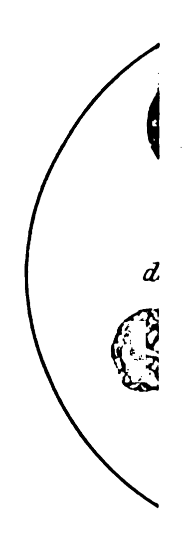
0,49 0,49

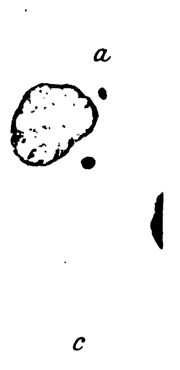
0,33 0,33

10 11 12

0,60 0,38 0,45

F. Laue, Lith. Inst. Berlin.


d


a
c





XXIV.

Aus dem Pathologischen Laboratorium der Universität Amsterdam
(Direktor: Prof. Dr. P. Ruitinga).

Ueber Erythrophlein.

I. Mitteilung:

Die Wirkung des Erythrophleins auf das isolierte Froschherz.

Von

Dr. **J. B. Polak** und **A. J. L. Terwen,**
Assistenten.

(Hierzu Tafeln XXIV—XXVII.)

In einer Mitteilung von Ginzberg und Hohlberg (1) über die physiologische Wertbestimmung von Herzmitteln wird von ihnen das Erythrophlein gerühmt wegen seiner Reinheit und seiner konstanten Wirksamkeit. Sie meinen deshalb die Verbindung als die am meisten geeignete Titersubstanz für diese Wertbestimmung betrachten zu müssen. Der Besitz eines Präparates von so zuverlässiger Reinheit und Wirksamkeit erschien uns auch für die Klinik grossen Nutzen abwerfen zu können. Wir entschlossen uns deshalb zu einer möglichst vollständigen pharmakodynamischen Untersuchung der Substanz in der Absicht, zu einer versuchsweise angestellten klinischen Verwendung überzugehen, wenn die Resultate im Laboratorium einen derartigen Versuch rechtfertigen würden. Wir haben unsere Experimente angefangen am isolierten Froschherzen, das wir der Wirkung des Erythrophleinum sulfuricum von Merck aussetzten.

Vorher benutzte man nur das salzsaure Salz. Dieses ist jedoch eine amorphe, wasseranziehende Verbindung und deshalb weniger zuverlässig als das kristallinische nicht hygroskopische Sulfat.

Das Erythrophlein ist ein Alkaloid, das sich findet in der Rinde von Erythrophleum guinense, einem prachtvollen Baum, der zur Familie der Caesalpineën gehört. Er wächst in West-Afrika und wird mit vielfachen Namen bezeichnet (Red-water-tree der Engländer). In der ersten Beschreibung von Guillemin, Perrottet und Richard (2) heisst er Fillaea suaveolens. Aus der Rinde (Sassy-Rinde oder Tali, englisch: casca- oder cassabark, französisch: Ecorce de Mancone des Portugais oder Bourane de Floups) bereiten die Eingeborenen einen Extrakt, den sie als Pfeilgift und zum Erhalten eines Gottesurteils verwenden. Gallois und Hardy (3) haben zuerst aus der Rinde die Substanz isoliert und auf die digitalisähnliche Wirkung hingewiesen. Weiter ist das Erythrophlein studiert worden von Brunton und Pyre (4) sowie von Sée und Bochefontaine (5), die beim Hunde Blutdrucksteigerung, Frequenzabnahme, später vermutlich Herzblock feststellten und im letzten Stadium



eine Frequenzzunahme, die von Vagusreizung nicht beeinflusst wurde (Vorhofsflimmern?).

Auch hat man versucht das Mittel als Anästhetikum zu verwenden (6). Im Konjunktivalsack gibt es jedoch eine starke Entzündung der Kornea, die sich nachher trübt, während die subkutane Anwendung sich wegen der Schmerzen nach der Einspritzung und wegen der resorptiven Vergiftungserscheinungen verbietet.

Als Herzmittel ist das Erythrophlein klinisch untersucht worden von Hermann (7), Sée (8) und Drummond (9) mit geringem Erfolg. Sie sahen nach kleinen Gaben schon ziemlich schwere Vergiftungssymptome, eine Folge von der Unreinheit ihrer Präparate. Später, bei der Veröffentlichung unserer Resultate in der Klinik werden wir diese Mitteilungen ausführlicher besprechen.

Eine eingehende pharmakologische Untersuchung des Erythrophleins führten Harnack und Zabrocki (10) aus. Sie konnten das Erythrophlein, seine Salze und Doppelsalze nur erhalten als klare Sirupe, die bei Kalt- und Warmblütern sowohl Digitalin- wie Pikrotoxinwirkung entfalteten. Von Harnack ist später das von Merck hergestellte salzsaure Salz untersucht worden (11). Die Giftigkeit war eine erhebliche: 3 mg töteten eine Katze, 4 mg verursachten bei einem Hunde von 14 kg schwere Vergiftungserscheinungen. Die Wirkung war die des Digitalins ohne dass, wie bei den älteren Präparaten, klonische Krämpfe (Pikrotoxinkomponente) erzeugt wurden. Die Substanz war feines schwachgelbes amorphes Pulver, das beim Aufbewahren zu einer festen Masse zusammenklebte. Sie wurde chemisch sorgfältig studiert.

Auch von Cushny (21) wurde das Erythrophlein, nebst anderen Substanzen der Digitalisreihe, studiert. Er fand am Säugetierherzen besonders die frequenzhemmende Wirkung stark ausgeprägt.

Technik unserer Versuche.

Der Ausgangspunkt für unsere Technik war die Versuchsanordnung Jacobj's (12).

Bei dieser werden in das isolierte Froschherz Kanülen eingebunden in die linke obere Hohlvene und in den Bulbus aortae. Der Zuflussdruck von Normal- oder Giftlösung kann variiert werden. Der ausgeworfenen Flüssigkeit stehen zwei Wege offen. Einer führt zu einem vertikalen Steigrohr, dessen Wassersäule auf dem Quecksilber des Manometers ruht. Der andere Weg führt zum künstlichen Gefässwiderstand, gebildet von einem horizontalen Glasrohr, in welchem ein genau passender Glasstab mehr oder weniger weit hineingeschoben werden kann. Der Widerstand, den der Kapillarspalt der austretenden Flüssigkeit gegenüberstellt, ist für eine bestimmte Länge dieses Spaltes konstant. Durch Verlängerung dieses Widerstandes lässt sich der „arterielle" Druck emportreiben, bis der höhere Druck abermals ebensoviel Flüssigkeit durch den grösseren Widerstand presst als der Ventrikel in das System hineinwirft; ein neues Gleichgewicht ist dann entstanden. Durch Erhöhung des „venösen" Zuflussdrucks kann man das Pulsvolum steigern. Graphisch messbar sind nun: 1. der arterielle Druck und die Pulsfrequenz, aus der Manometerkurve, 2. das Minutvolum aus der Flüssigkeitsmenge, die aus dem Kapillarspalt strömt. Das Pulsvolum erhält man aus dem Quotient Minutvolum: Frequenz, die Minutarbeit durch Multiplikation von Minutvolum und arteriellem Druck.

Eine sinnreiche Vorrichtung gestattet des weiteren die graphische Registrierung der Volumänderungen des Ventrikels. Das Herz wird bis zur Atrioventrikularfurche in einen kleinen Napf mit Nährflüssigkeit getaucht. Der Napf hängt an einem Gummifaden, der sich dehnt, wenn infolge der Füllung des Ventrikels sich der Napfinhalt vergrössert. Die Bewegungen des Napfes werden mittelst eines horizontalen Hebels vergrössert auf einem Russzylinder aufgezeichnet. Fängt der Ventrikel an, seine Arbeit in einem mehr diastolischen Stande zu leisten als kurze Zeit zuvor, so ergibt sich dies sofort aus dem Sinken der Kurve des „Pulsvolumeters“.

Das Prinzip dieser Versuchsanordnung wurde von uns festgehalten, in der technischen Ausführung jedoch brachten wir wesentliche Abänderungen an.

Erstens ersetzten wir, wie aus der Abb. 1 [Taf. XXIV] ersichtlich, die komplizierten Mariotteschen Flaschen für Normal- und Giftlösung durch einfache $^{3}/_{4}$ Liter-Flaschen mit seitlichem Tubus und sorgfältig eingeschliffenem, bis etwa 6 mm vom Boden reichendem Steigrohr. Wir achteten streng darauf, dass die unteren Enden dieser Steigröhre in genau derselben Horizontalebene lagen, wenn die beiden Flaschen auf einer wagerechten Unterlage standen. Bei den von uns benutzten Gefässen war die Niveaudifferenz dieser Enden sicher nicht grösser als $^{1}/_{10}$ mm.

Die Flaschen stehen auf einem dreifüssigen Holzschemel, dessen obere Fläche mittels Stellschrauben in den Füssen genau wagerecht gestellt werden konnte.

Normallösung und Giftlösung werden aus den Tubi der zwei Mariotteschen Flaschen mittels Gummischläuchen mit Klemmschrauben zu einem starken Dreiweghahn geführt. Die Bohrungen des letzteren waren gleich weit. Mittels eines kurzen Gummischlauchs mit Klemmschraube ist das abführende Hahnrohr verbunden mit der venösen Kanüle.

Der Kanülenhalter, in welchem die zwei Kanülen gefasst werden, bestand aus zwei Ebonitklötzen, welche aufeinander geschraubt die Kanülen in einer Rinne zwischen sich fassten. Das ganze wurde mittels eines Korken in das Ende eines horizontalen Rohres festgedrückt; dieses Rohr selbst konnte an einem kleinen schweren Stativ auf und nieder geschraubt werden. Die Einrichtung des Manometers und des Widerstandrohrs war dieselbe wie die Jacobj'sche. Die ausströmende Flüssigkeit wurde jedoch auf andere Weise gemessen. Jacobj führt sie den Wollfaden entlang in ein auf einer Art Wage äquilibriertes Gefäss, das sich intermittierend entleert, dadurch emporschnellt und einen Stromkreis schliesst. Wir hängten an den Glasstab einen kleinen Trichter an. Die Tropfen fielen vom Trichter auf einen von uns konstruierten elektrischen Tropfenzähler, welche wir in Abb. 1 [Taf. XXIV] darstellen und der mittels eines Signales jeden Kontakt auf dem Russpapier verzeichnet. Für die Analyse akut eintretender Aenderungen der Herztätigkeit hat die Tropfenregistrierung Vorteile vor der Jacobj'schen Vorrichtung.

Eine weitere Abweichung bildeten bei unseren Versuchen die Vorrichtungen, welche die Höheneinstellung der Niveaus von Reservoire, Manometer, Widerstandsrohr und Pulsvolumeter ermöglichten. Das einzige, das bei Jacobj's Anordnung stets eine konstante Höhe beibehielt, war der Napf des Volumeters. Alles übrige wurde, an einem schweren Baseler Stativ befestigt, diesem Napf gegenüber gehoben oder gesenkt. Zur Aenderung des venösen Zuflussdrucks wechselte Jacobj die Höhe der Reservoire, und damit auch des Manometers und des Widerstandrohres dem Herzen gegenüber. Es werden also alle schwere Unterteile der Apparatur dem winzigen Napfen und dem kleinen Herzen gegenüber verschoben. Wir kehrten die Sache um. Feststehend auch in ihrer gegenseitigen Lage, waren die Reservoire auf ihrem Holzschemel, das Manometer und das Widerstandsrohr. Das Herz samt den Kanülenhaltern konnten auf allen diesen feststehenden Apparaten hin eingestellt werden; nach erfolgter Einstellung wurde die ganze Volumeteranordnung — Napf mit Gummifaden und Hebel



— emporgeschraubt bis die Oberfläche der Flüssigkeit im Napf die Atrioventrikulargrenze berührte.

Das Volumeterstativ stand auf einem Holzschemel. Auf diesem wurde zum Ablesen des Zuflussdruckes ein kurzes Masstäbchen neben dem Herzen vertikal aufgestellt; der oben befindliche Nullpunkt dieses Stäbchens lag im Niveau der unteren Ende der Steigröhre der Mariotte'schen Flaschen. Auf dieser Skala war in dieser Weise der venöse Druck direkt abzulesen. Die ganze gegenseitige Einstellung der verschiedenen Unterteile gelingt mit dieser Anordnung spielend leicht.

Die Einrichtung unseres Volumeters ersieht man aus der Abb. 2 [Taf. XXIV]. Mit dem nach Jacobj's Angaben gebauten Instrument konnten wir nicht fertig werden: die Reibung in den Lagern der Hebelachse war zu gross, der Gummifaden hatte zuviel störende Eigenschwingungen. Die Reibung brachten wir praktisch auf Null zurück, indem wir den Hebel aus Aluminium mit zwei schraubend einzustellenden vertikalen feinen Stahlspitzen in hohlen Achatlagern ruhen liessen. War der Hebel mittels des Gegengewichts genau horizontal ins Gleichgewicht gebracht, so lag der Schwerpunkt des schwingenden Systems in der Unterstützungslinie. Das Gegengewicht wurde dann etwas eingeschraubt, der dadurch ganz wenig schwerere längere Arm des Hebels jetzt in horizontaler Lage unterstützt vom Napfe des Volumeters. Der so gelagerte Hebel folgt den Bewegungen des Napfes mit genügender Genauigkeit. Die Ausschläge des Hebels sind am grössten, wenn dieser um die Horizontallage schwingt. Eine feine Stellschraube am Lager des Hebels gestattet dessen Spitze eben schreibend an die Russfläche anzulegen. Der Haken des Napfes war mit dem Häkchen des Hebels verbunden durch eine kurze Schlinge aus dünnem Frauenhaar, also nicht durch einen einzigen Faden. Mit dieser Schlinge beugt man der störenden Torsion vom Napf und seinem Aluminiumrahmen vor. Den Gummifaden Jacobj's ersetzten wir durch einen Satz von Uhrfedern verschiedener Stärke, aneinander aufgehängt wie aus der Abbildung ersichtlich. Ein derartiges System hat eine konstante Elastizität und stellt sich rasch auf eine Spannungsänderung ein, die Eigenschwingungen sind also wenig störend, die Anzahl und Stärke der Federn beherrscht die Grösse der Ausschläge des Ganzen. Der Stativstab, der das ganze System trug, konnte, in dem Tubus eines Mikroskops befestigt, mittels dessen grossen Triebs auf und nieder geschraubt werden.

Auf der Russfläche schrieben nun 1 das Signal der ausgeworfenen Tropfen, 2 ein Signal für die Markierung von speziellen Ereignissen im Verlaufe des Experiments, wie Einschaltung der Giftlösung, Aenderung des venösen Drucks oder des Glaswiderstandes usw., 3 zwei Signale für die Zeitmarkierung, eins für die halben Sekunden, das andere für die viertel Minuten, 4 das Manometer mit 5 seiner Abzisse, 6 der Volumeterhebel mit 7 dessen Abzisse. Die Schreiber wurden genau in einer Vertikallinie schreibend aufgestellt. Das Volumeter schrieb also auf demselben Kymographion wie die übrigen Apparate, in Gegensatz zur Anordnung Jacobj's. Seine Abszisse zeichnete ihre Linie so nahe wie möglich an der Volumeterkurve selbst, was ein Systolisch- oder Diastolischwerden des Ventrikels sehr auffallend machte. Die berussten Streifen waren 4 Meter lang, die Umlaufzeit war etwa 50 Minuten.

Bei unseren späteren Versuchen haben wir gleichzeitig mit der graphischen Registrierung auch das Elektrogramm geschrieben. Anfänglich leiteten wir dieses ab mittels platinierter Platinelektroden aus dem Volumeternapf und der venösen Kanüle, später benutzten wir unpolarisierbare Elektroden nach Place. Zugleich machten wir Kinematogramme der Herztätigkeit und zwar so, dass jede Aufnahme von einem Signal sowohl auf dem Elektrogramm wie auf der Russkurve markiert wurde. Ueber die Ergebnisse dieser Versuchsanordnung hoffen wir später ausführlicher zu berichten.



Die richtige Präparation des isolierten Herzens (wir benutzten fast ausschliesslich das Herz des Grasfrosches (Rana temporaria), obschon dieser in Holland ziemlich schwer zu beschaffen ist, aber bekanntlich für die Digitalisgruppe empfindlicher als die Esculenta) ist eine ganz typische Operation. Sie erfordert ziemlich viel Uebung. Vor allem wirkt folgendes nachteilig auf das Resultat: eine zu hohe Temperatur, ungenügende Schonung des Venensinus, unzeitige Verblutung des Tieres mit nachfolgendem Zuklappen der Venenwände, sowie Verstopfen der Spitze der arteriellen Kanüle durch die Spiralklappe des Bulbus Aortae. Am anfänglichen Fehlschlagen der Operation erkannten wir die Unvollständigkeit der Jacobj'schen Beschreibung. Der Wichtigkeit halber möchten wir sie hier etwas mehr detailliert folgen lassen.

Auf einem Froschbrett nach Focke wird der Frosch mit vier Wollfäden fest aufgebunden. Der Mund wird aufgesperrt und mit einem schmalen scharfen Meissel die Wirbelsäule hinten in der Mundhöhle mit einem Schlage durchtrennt; durch das Loch werden Gehirn und Rückenmark ausgebohrt. Der Blutverlust ist dann minimal, was wichtig ist für die Beurteilung der Herztätigkeit, sobald die Brusthöhle offen liegt. Den Hautschnitt führen wir von der Symphyse kranialwärts bis etwa zum Sternum; dort wird der Schnitt V-förmig fortgeführt nach den Schultern. Auf den umgeklappten V-förmigen Lappen kommt später der Ventrikel zu liegen und ist damit für Hautsekret geschützt. Das Brustbein wird über die ganze Länge gespalten, die Muskeln vom Schultergürtel beiderseitig stumpf abpräpariert, die Schultergürtel lateral mit der Schere durchtrennt und abgetragen, die unterliegenden Muskeln stumpf quer durchtrennt. Jetzt öffnet man mit der Schere das Perikard kranialwärts und setzt den Schnitt zwischen den zwei Aorten soweit wie möglich kranialwärts fort. (Binokulare Lupe zu empfehlen!)

Zwei nach den Seiten bis auf die Lungen durch das Perikard geführte Schnitte legen das Herz ganz frei. Eine Ligatur wird um das Frenulum cordis (Plica venae bulbi) gelegt, das Frenulum dorsal von dieser durchtrennt, das Herz mittels der Ligatur nach oben umgeklappt. Jetzt öffnet man die Bauchhöhle in der Medianlinie, fasst dann auf beiden Seiten die muskulöse Bauchwand und das Bauchfell in der Pinzette und durchtrennt das Peritoneum über der Leber lateralwärts. Wenn man nun auf beiden Seiten die Leber in der Pinzette kaudalwärts luxiert, kann man mit einer feinen Schere die hintere Perikardwand medianwärts bis ganz nahe am lateralen Rande der unteren Hohlvene inzidieren. Unter die Vene, die hier mit dem Perikard verwachsen ist, führt man eine Hohlsonde hindurch und bringt auf dieser mit der krummen scharfen Nadel die Ligatur hindurch, welche sofort fest geknotet wird. Die Vene kann nun peripher durchschnitten werden, die Leber sowie der durchschnittene Magen und die übrigen Baucheingeweide werden entfernt. Um die Unterlage des Herzens weniger beweglich zu gestalten, was für das spätere Abpräparieren wichtig ist, verbindet man jetzt die Symphyse mit dem Magenrest durch eine nicht zu stark angezogene Schlinge. Man fasst darauf die Lungen in Schieberpinzetten und durchschneidet die dorsalen peritonealen Frenula; die Organe können jetzt ganz nahe am Herzen abgebunden und darauf abgetrennt werden.

Nun führt man Ligaturen unter beide Aorten. Wichtig ist es, dass diese letzteren zuvor von Perikard und Unterlage ganz frei präpariert werden, wobei Läsionen von Vorhof und oberen Hohlvenen bei einiger Uebung vermieden werden können.

Die rechte Aborte wird nahe am Trunkus fest unterbunden und peripher durchtrennt, um die linke wird eine lose Ligatur gelegt. Das Unterbinden der beiden oberen Hohlvenen wird erleichtert, wenn man mit einer feinen Schere ganz nahe am kaudalen Rande dieser Venen deren Unterlage schichtweise durchtrennt. Mit einer feinen Pin-



zette mit gekrümmten Spitzen zieht man die Ligaturen möglichst peripher durch und knotet die rechte. Die venöse Kanüle liegt gefüllt fertig, mittels eines kurzen Schlauchs mit Klemmschraube verbunden mit einem längeren Schlauch, der zu einem kleinen Reservoir mit Nährflüssigkeit führt. Die linke Vene wird, am besten mit einem einzigen Scherenschlag von der richtigen Grösse so peripher wie möglich geöffnet und die Spitze der Kanüle sofort in den Vorhof geführt und dann im richtigen Stande festgebunden. Man öffnet nun die Klemmschraube und durchspült das Herz unter geringem Druck. Die Vene muss dann peripher durchtrennt werden. Jetzt öffnet man mit schrägem Schnitt die linke Aorta an ihrer Dreiteilung, zerstört die Spiralklappe im Bulbus mit einer feinen Sonde (nicht zu weit hineinstechen, Vorsicht mit den Semilunarklappen!) und bindet die Kanüle im richtigen Stande mit der Spitze im Bulbus ein, wenn man sich überzeugt hat, dass die Flüssigkeit ohne sichtlichen Widerstand in die Kanüle hineingetrieben wird. Die Aorta durchschneidet man peripher und sistiert nun die Durchspülung. Nach Durchtrennung der Vena cava sup. dextra nahe an der Unterbindung und der Ligatur des Frenulum cordis fasst man beide Kanülen unbeweglich zwischen Daumen und Zeigefinger der linken Hand und präpariert mit der grössten Vorsicht ohne Zerrung das Herz von der Unterlage ab; was dabei von letzterer am Herzen hängen bleibt, präpariert man bei sparsam gespeistem Herzen vorsichtig ab, wenn man die Kanülen in richtiger gegenseitiger Lage im Ebonitträger eingeklemmt hat. Es gelingt nicht, die Wand der unterliegenden Lufthöhle ganz abzutragen; an einer Stelle ist diese mit dem Vorhof verwachsen. Nach Schluss der Klemmschraube und Lösung der Verbindung zwischen dem kurzen und dem längeren Gummischlauch wird das Herz ins Experimentierzimmer gebracht und einerseits an den Dreiweghahn, anderseits an das gefüllte arterielle System angeschlossen und auf einen venösen Druck von etwa 25 mm eingestellt. Man öffnet nun den Manometerhahn und die Klemmschrauben am arteriellen System, entfernt den Ueberdruck aus dem Steigrohr des Reservoirs mit Normallösung, stellt den venösen Zufluss her und öffnet schliesslich die Klemmschraube zum Widerstandsrohr. Die Füllung des Vorhofs soll sein wie im Tiere vor der Operation; man regelt sie mittels des venösen Drucks. Der arterielle Druck soll langsam emporgetrieben werden, mit der Länge des Kapillarwiderstandes beherrscht man hier die Lage. Das Pulsvolum soll schliesslich bei einem mittelgrossen Frosch etwa 0,09 ccm betragen. Wenn das Herz ruhig arbeitet, schraubt man das Volumeter empor, bis die Atrioventrikularfurche die Oberfläche der Flüssigkeit berührt. Der Hahn des Manometersteigrohrs ist ganz offen. Die Zeit, welche jetzt verläuft, bis der Druck konstant geworden ist, benutzt man zum Auffangen von 40 Tropfen der Nährlösung, welche sofort gewogen werden. Wenn der Druck während mehrerer Minuten gleich bleibt, kann das Kymographion in Gang gesetzt werden.

Man gewinnt bei der späteren Analyse eine Kontrolle der Manometeranweisungen, indem man während der Registrierung einige Male mit genauer Angabe des Zeitmoments im Protokoll die systolische Maximal- und die diastolische Minimalhöhe der Wassersäule im Steigrohr des Manometers abliest. Dazu soll das Niveau der Atrioventrikularfurche auf der Manometerskala bekannt sein; zweckmässig stellt man also vor der Füllung des arteriellen Systems mit der Nährflüssigkeit das Niveau der Quecksilberoberfläche ein auf die Höhe des Niveaus der unteren Enden der Steigröhre in den Mariotte'schen Flaschen. Wenn dieses Niveau, das für alle Versuche dasselbe bleibt, bekannt ist, kann aus diesem, dem venösen Druck und der abgelesenen Höhe der Wassersäule der wirkliche arterielle Wasserdruck leicht berechnet werden.

Am Ende des Versuchs schreibt man den Nulldruck, nachdem man bei abgeklemmtem Widerstandsrohr und geschlossenem Hahn des Manometersteigrohrs das Herz von der arteriellen Kanüle abgetrennt hat.

Zur Kurvenanalyse braucht man schliesslich noch den Inhalt des Manometersteigrohrs pro Zentimeter Höhe zu kennen, welcher sich leicht berechnen lässt.



Das arterielle System Jacobj's schafft für das Herz vielleicht nicht ganz optimale Bedingungen, da es keine elastische Wand besitzt. Die Differenz zwischen diastolischem Minimal- und systolischem Maximaldruck ist hier viel kleiner als im Tier; die Kammer findet nach der Oeffnung der Semilunarklappen sofort einen höheren Druck vor, braucht jedoch nicht, wie im Tier, diesen Druck während der Entleerungszeit um vieles zu steigern. Der Umstand jedoch, dass das Herz imstande ist unter diesen abweichenden Bedingungen stundenlang konstant die normale Arbeit zu leisten, macht es für uns ganz sicher, dass dieser Mangel nicht hoch anzuschlagen ist.

Die Analyse der Kurven gestaltet sich nun folgendermassen: Genau durch jede zweite Viertelminutensignalmarke bringt man eine vertikale Linie und bestimmt hier den Druck aus der Manometerkurve.

Zur Bestimmung des Minutvolums einer bestimmten Minute genügt es nicht die Tropfen dieser Minute zu zählen. Bei einer Drucksteigerung geht ja ein Teil des Minutenvolums in das Manometersteigrohr, bei einer Drucksenkung gehören nicht alle Tropfen zur Flüssigkeit, die das Herz in dieser Minute auswirft. Die für eine bestimmte Minute notwendige Korrektur berechnet man also aus der Druckdifferenz vom Beginn bis zum Ende dieser Minute multipliziert mit dem Gewicht der Flüssigkeit pro cm Höhe des Steigrohrs.

Die Tropfen müssen sehr genau gezählt werden. Bei einiger Uebung gelingt es die Zwanzigstel zu schätzen.

Die Pulsfrequenz liest man am bequemsten auf der Volumeterkurve ab.

Die Minutarbeit erhält man aus dem Produkt von Minutvolum und Mitteldruck der Minute.

Pulsvolum und Pulsarbeit berechnet man, indem man Minutvolum bzw. Minutarbeit durch die Pulszahl dividiert.

Sehr wichtig ist die richtige Zusammensetzung der Nährflüssigkeit. Die Arabin enthaltende Ringerlösung, deren Bereitung Jacobj und Roemer (13) in ihrer grossen Veronalpublikation beschreiben, hat sich bei unseren Versuchen bewährt. Man verwende bei ihrer Bereitung die reinsten Salze. Wir benutzten die Kahlbaum'schen Präparate „zur Analyse mit Garantieschein". Das Arabin war von Merck. Die Menge Soda, welches dieses Präparat zur Neutralisation braucht, ist nicht konstant. Vielleicht ist die Herstellung eine noch nicht genügend gleichmässige. Die fertige Flüssigkeit bewahrten wir gefroren auf. Vor jedem Versuch wurde die benötigte Menge (600—700 ccm) aufgetaut, auf ihre richtige Alkalität kontrolliert und darauf in einem hohen Zylinderglas während zweier Stunden mit einem kräftigen Sauerstoffstrom arterialisiert. Wir gossen dann vorsichtig 200 ccm in einen Kolben ab und mischten diese mit der genau abgemessenen Menge wässeriger Erythrophleinsulfatlösung, welche 1 prom. oder schwächer ebenfalls gefroren aufbewahrt wurde. Jetzt konnten die Reservoire, der Dreiweghahn und die verbindenden Schläuche luftblasenfrei mit Normal- und Giftlösung gefüllt und in das Experimentierzimmer gebracht werden, wo alles die dort herrschende Temperatur



anzunehmen hatte. Diese betrug bei unseren Versuchen etwa 16 bis 18° C.

Als uns während einiger Wochen das Arabin fehlte, benutzten wir die einfache Locke'sche Lösung mit 0,1 pCt. Traubenzucker. Diese Nährflüssigkeit ist kein gleichwertiger Ersatz.

An einem Punkte ist das Rezept Jacobj's zur Bereitung der Arabinlösung irreführend. Wählt man die Alkalität derart, dass empfindliches Lackmuspapier eben sichtbar gebläut wird, so ist mit einer solchen Lösung nichts anzufangen. Lange Zeit haben wir dies zu unserem Schaden erfahren ohne zu verstehen, dass die Lösung und nicht irgend ein Fehler in der Operation an der schlechten Herzwirkung Schuld hatte. Ein zufälliger Besuch Wybauw's, der im Jahre 1900 Jacobj bei seinen Versuchen Hilfe leistete, klärte die Sachlage auf. Wir haben seitdem den Einfluss kleiner Alkalitätsunterschiede auf die Herztätigkeit näher untersucht. Es stellen sich sehr interessante Tatsachen heraus, über die wir an dieser Stelle einiges berichten wollen.

Einfluss der Alkalität der Nährflüssigkeit.

Um den Einfluss des Alkalitätsgrades der Durchströmungsflüssigkeit näher zu studieren, machten wir folgenden Versuch: Ungefähr 900 ccm von Jacobj's Ringer-Arabinlösung wurden so alkalisch gemacht, dass 5 ccm der Lösung mit 2 Topfen 1 proz. Phenolphthaleinlösung eben sichtbar rosa gefärbt wurden. Diese Flüssigkeit arterialisierten wir mittels Sauerstoffdurchströmung während dreier Stunden. Dann wurden 400 ccm abgemessen und mit 4 Tropfen einer 5 proz. Lösung von Kristallsoda sorgfältig gemischt. Mit dieser Flüssigkeit füllten wir die erste Flasche. Die andere erhielt 400 ccm der ursprünglichen Ringer-Arabinlösung, der 16 Tropfen $^1/_{10}$ Normal-Salzsäurelösung zugesetzt worden waren. Diese Flüssigkeit reagierte mit Lackmuspapier noch alkalisch, blieb mit Phenolphthalein aber farblos.

Das Herz wurde nach gut beendeter Operation mit der mehr alkalischen Flüssigkeit durchströmt unter einem venösen Druck von 27 mm und arbeitete konstant, wie auf Kurve 19 (Abb. 3 [Taf. XXIV]) zu sehen ist. Nachdem die Herzaktion 11 Minuten lang registriert war, wurde das Herz auf die weniger alkalische Flüssigkeit umgeschaltet. Sehr bald gestaltete sich die Systole weniger vollständig, die Kammer wurde mehr diastolisch, die Exkursionen kleiner. Auf der graphischen Darstellung ist deutlich zu sehen wie das Minutvolum sinkt. Aber auch die Frequenz bleibt nicht unbeeinflusst. Sie nimmt rasch ab. Infolgedessen sinkt der arterielle Druck ganz bedeutend. Nach 21 Minuten erhielt das Herz wieder die mehr alkalische Flüssigkeit und bald folgte eine Wiederherstellung der alten Funktion: die Systole verbesserte sich, das Pulsvolum wurde grösser, der arterielle Druck stieg an. Auch die Pulszahl vermehrte sich, hatte jedoch nicht ganz die alte Höhe erreicht, als die Durchströmungsflüssigkeit wieder gewechselt wurde und die Verschlechterung von neuem einsetzte. Die nächstfolgende Umschaltung hatte wiederum denselben günstigen Effekt.

Ein zweiter gleichartiger Versuch ergab dasselbe Resultat.



Wir ersehen daraus, dass eine dem Lackmus gegenüber eben alkalische Flüssigkeit nicht ausreicht die Arbeit des Herzens aufrecht zu erhalten. Es ist dazu eine Alkalität notwendig, deren OH-Ionenkonzentration (wenigstens für die von uns benutzte Arabin-Ringerlösung) beim Umschlagspunkt des Phenolphthaleins liegt. Wählt man die Alkalität noch grösser, so gerät die Kammer in einen systolischen Krampf, welcher das Pulsvolum stark beeinträchtigt und damit die Arbeit abnehmen lässt.

Wir möchten hier besonders darauf hinweisen, welch einen grossen Einfluss ein so kleiner Alkalitätsunterschied auf die Wirkung des Herzens ausübt. Wenn man sieht, wie schnell der Ventrikel mit der weniger alkalischen Durchströmungsflüssigkeit diastolisch wird und nur noch kleine Exkursionen macht und wie rasch der Druck herabsinkt, kann man sich nur darüber wundern, dass ein so eklatanter Effekt einem so kleinen Reaktionsunterschied seine Entstehung verdankt. Die Bedeutung dieses Versuches reicht unserer Meinung nach weit über den Rahmen dieser Erythrophleinuntersuchungen hinaus. Wir brauchen nur die Versuche Barcroft's (14) über die Alkalität des Blutes und die Untersuchungen von Straub, Beckmann, Erdt und Mettenleiter (15) zu nennen um einzusehen, welche Bedeutung es hat, den Einfluss der Alkalität auf die Herztätigkeit näher zu erörtern. Exaktere Experimente zur Erläuterung dieser Frage werden von uns beabsichtigt.

Nach diesen Ergebnissen wählten wir die Alkalität der Lösungen bei unseren Versuchen derart, dass 5 ccm der Lösung von 2 Tropfen 1proz. alkoholischer Phenolphthaleinlösung eben sichtbar rosa gefärbt wurden.

Die Wirkung des Giftes auf das isolierte Froschherz.

Wir schreiten jetzt zur Beschreibung unserer Erythrophleinversuche. Im ganzen verfügen wir über 49 wohlgelungene Experimente, eine grosse Zahl, wenn man bedenkt, an wie vielen Klippen die Arbeit bei einer derart komplizierten Anordnung scheitern kann. Von dieser Reihe haben wir etwa 25 vollständig analysiert. Auch diese Analyse raubt sehr viel Zeit, man braucht für sie etwa ebensoviele Stunden als das Herz Minuten gearbeitet hat.

Wir haben unsere Resultate geordnet zu einer grossen Tabelle, um uns die Uebersicht über die grosse Anzahl von Faktoren, die bei Beobachtung und Analyse berücksichtigt wurden, zu erleichtern. Wir zerlegten zu diesem Zwecke unsere 49 Versuche in 45 Rubriken. Die in letzteren genannten Einzelwirkungen des Giftes werden wir in diesem Abschnitt systematisch besprechen, möchten jedoch zum besseren Verständnis eine eingehende Beschreibung zweier typischer Experimente vorausschicken. Wir haben dabei absichtlich die Konzentration 1:2,5 Millionen gewählt, weil bei dieser grossen Verdünnung die Wirkung des Giftes sehr vollständig zeitlich zergliedert wird, die einzelnen Wirkungen sich also bequem studieren lassen.

Versuch vom 16. 3. 1916, Kurve 16, Rana temporaria.

Erythrophleinsulfat 1 : 2,5 Millionen.

Das Präparat ist dicht. Das Herz erhält die Jacobj'sche Nährflüssigkeit unter einem Zuflussdruck von 20 mm Wasser. Mit der Normallösung genährt arbeitet das

Herz konstant, der arterielle Druck ist ± 24 cm Wasser. Das Elektrogramm ergibt eine Zeit von 0,55 Sek. für die Reizüberleitung von Vorhof auf Kammer. Nach der Umschaltung auf die Giftlösung wird die Kammer diastolisch, die Systole weniger vollständig, das Pulsvolum sinkt herab und nimmt, da die Pulszahl nicht ansteigt, Druck, Pulsarbeit, Minutvolum und Minutarbeit mit herunter [Abb. 4 (Taf. XXIV)]. Die Frequenz fängt schon früh zu sinken an, was sich mehr oder weniger regelmässig während der ganzen Vergiftung fortsetzt. Das A.-V.-Intervall ist 1 Min. 30 Sek. nach Beginn der Vergiftung 0,58 Sek., nach 3 Min. 55 Sek. 0,66 Sek.

Nachdem das Gift 4—5 Min. eingewirkt hat, fängt die Kammer sich zu erholen an: die Systole wird immerfort vollständiger, während die diastolische Erweiterung ausgiebig bleibt. Die Folge ist ein Steigen aller Werte. Nur die Frequenz bleibt wiederum unberührt von der Umwälzung, sie setzt ihre Senkung im selben Tempo fort. Das A.-V.-Intervall bleibt in dieser Periode anfänglich wachsend: nach 6 Min. 48 Sek. ist es 0,78 Sek., nach 10 Min. 23 Sek. 0,84 Sek., nach 16 Min. 9 Sek. 0,86 Sek. Später erholt die Ueberleitung sich um ein Geringes, wohl infolge der stetig abnehmenden Pulszahl, so dass nach 22 Min. 57 Sek. sie 0,80 Sek. dauert und diese Zeit beibehält, bis sie nach 38 Min. 30 Sek. wieder gestiegen ist auf 0,85 Sek. In dieser Periode der vollständigeren Kammerentleerung ist ein Rascherwerden der Zusammenziehung deutlich sichtbar. Wenn das Stadium erreicht ist, wo die Kammer sich bei jeder Systole vollständig auspumpt, fängt der arterielle Druck wieder zu sinken an. Denn die Pulszahl ist in stetiger Abnahme begriffen, welche zwar die Füllungszeit für den Vorhof und damit die diastolische Füllung der Kammer steigert, jedoch nicht in dem Maasse, dass das Minutvolum dadurch hochgehalten werden kann. Bald hat auch die diastolische Erweiterung ihre Grenze erreicht: ungeachtet der sinkenden Pulszahl nimmt etwa 34 Min. nach Anfang der Vergiftung das Pulsvolum nicht mehr zu, bleibt kurze Zeit auf gleicher Höhe, bis von zwei Umständen sein Absinken eingeleitet wird. Der erste ist die Trägheit, der zweite die Unvollständigkeit der diastolischen Erschlaffung. Beide beeinträchtigen die Ventrikelfüllung. Die Ueberleitungszeit nimmt in dieser Phase wieder zu: nach 44 Min. 42 Sek. ist sie 0,89 Sek., nach 49 Min. 33 Sek. 0,91 Sek. Nach 51 Min. 45 Sek. kommt eine kurze Periode von Systolenausfall, die zu einer kurzdauernden Rhythmushalbierung führt. Ob diese durch Reizausfall oder sinuaurikulare Ueberleitungsstörung oder geringere Reizbarkeit des Vorhofs veranlasst war, entzieht sich unserem Urteil. Das Elektrogramm liess die Sinusausschläge nicht erkennen. Nach 55 Min. 45 Sek. kehrt der alte Rhythmus wieder zurück mit nur noch einzelnen ausfallenden Systolen. Während der Rhythmushalbierung ist das A.-V.-Intervall verkürzt auf 0,85 Sek., nach ihrem Verschwinden stellt der alte Wert sich wieder ein. Wenn 9 Min. später die Frequenz nur wenig gesunken ist, hat die Ueberleitungszeit sich auf 1,08 Sek. verlängert, ist also seit dem Anfange des Versuchs verdoppelt worden.

Die Rhythmushalbierung bewirkt eine geringfügige Vermehrung des Schlagvolums, welche jedoch bei weitem nicht ausreicht, um das Minutvolum und den Druck im gleichen Niveau zu erhalten. Alle Werte erfahren eine scharfe Senkung. Die Wiederherstellung des alten Rhythmus gleicht diese Senkung teilweise wieder aus (cf. Abb. 4 [Taf. XXIV]).

Im Endstadium der Vergiftung, etwa nach der 65. Minute nach Anfang der Vergiftung, nimmt die Pulszahl stark ab, so dass sie in der 75. Minute nur noch 3—4 pro Minute beträgt. Das A.-V.-Intervall ist jetzt wieder etwas kürzer: 0,86 Sek. Auch das Pulsvolum sinkt in dieser Periode regelmässig ab infolge des sich ausbildenden systolischen Kammerkrampfes. In der 66. Minute wird die elastische Kammerzusammenziehung, das Kleinerwerden des Kammervolums in der Pause, auf der Volumeterkurve deutlich sichtbar. Diese letztere wird später von uns besprochen werden (S. 378). Der Versuch wird abgebrochen 87 Min. nach Anfang der Vergiftung.



Versuch vom 5. 1. 1916, Kurve 3, Rana temporaria.

Erythrophleinsulfat 1 : 2,5 Millionen.

Bei diesem Versuch (Abb. 5 [Taf. XXIV]) arbeitete das Herz unter einem venösen Druck von 30 mm. Bei der Operation war die Vena cava sup. sin. beim Einführen der Kanüle eingerissen bis nahe am Sinus venosus, so dass beim Knöpfen der Ligatur ein kleiner Zipfel des Sinus mit eingebunden werden musste. Das Präparat war ganz dicht. Anfänglich arbeitete das Herz kräftig und trieb den arteriellen Druck bis 43 cm Wasser empor, dann erschlaffte aber der Ventrikel allmählich, die Exkursionen wurden kleiner, die Kammer arbeitete im Mittelstand. Beim Ingangsetzen des Kymographions war die arterielle Druckhöhe nicht ganz 26 cm Wasser und sank langsam während der 4 Minuten dauernden Normalperiode.

Unmittelbar nachdem das Gift das Herz erreicht hatte, fing das Pulsvolum an, schnell zu sinken. Der Ventrikel wurde rasch diastolisch, die Ausschläge kleiner und weniger kräftig. Die Schlagfrequenz blieb nahezu auf gleicher Höhe, arterieller Druck, Pulsarbeit, Minutvolum und Minutarbeit sanken rapid ab. $7^1/_2$ Minuten nach dem Anfange der Vergiftung begann der Umschwung. Das Pulsvolum verbesserte sich wieder, die Kontraktionen wurden kräftiger und bei immer noch gleichbleibender Frequenz stiegen Druck und andere Funktionen wieder an und erreichten ein Niveau, das ihre Höhe beim Anfange der Vergiftung bei weitem übertraf. Der Druck stieg bis fast 31 cm, beim Anfang der Vergiftung betrug er 24 cm. Während der letzten Minuten der Steigerung fand die Diastole deutlich schneller statt, sozusagen explosiv.

In der 19. Minute hatte die Verbesserung der Funktion ihren Höhepunkt erreicht und fing das Pulsvolum wieder zu sinken an. Gleichzeitig stieg die Frequenz ein wenig, so dass auch der Druck noch etwas höher wurde. Als darauf aber die Pulszahl ebenfalls abzunehmen anfing, fiel der Druck ziemlich rasch herab.

In der 25. Minute setzten einige Pulse aus, wobei das ganze Herz stillstand. Infolge der hierdurch beschleunigten Abnahme der Frequenz wuchs das Pulsvolum wieder an, weil während der längeren Pausen der Ventrikel sich besser füllte. Es trat sogar in dieser Hinsicht eine Ueberkompensation ein, denn anfänglich sank der Druck weniger rasch herab und erfuhr sogar, als der Rhythmus wieder regelmässig geworden war und keine weitere Frequenzverminderung mehr auftrat, bei stark wachsendem Pulsvolum von neuem eine Steigerung. In der 30. Minute trat infolge des sich ausbildenden Ventrikelkrampfes eine schnelle Senkung des Schlagvolums ein, wodurch der Druck und die anderen Funktionen rasch heruntergingen. Nach 49 Min. 30 Sek. erfolgte Stillstand des ganzen Herzens bei vollkommen systolischem Stande der Kammer.

Man muss sich also vorstellen, dass dieses vom Anfang an schlecht arbeitende Herz durch das Erythrophlein eine kurze Zeit zu kräftigerem Arbeiten veranlasst wird, bald aber wieder anfängt zu versagen. Dann setzt eine durch das Gift verursachte Senkung der Frequenz ein, wodurch der erschöpfte Ventrikel imstande ist sich zu erholen und das Schlagvolum emporzutreiben. Wenn dann die Frequenzverringerung aufhört, wird auch das Minutvolum und damit der arterielle Druck auf kurze Zeit in die Höhe geführt bis das Systolischwerden der Kammer auch diesem Zuwachs ein Ende macht. Vielleicht kann man in der zweiten Verbesserung der Funktion ein Analogon sehen zu derjenigen Digitaliswirkung in der menschlichen Pathologie, wo das Mittel bloss durch Herabdrücken der Frequenz das Herz zu besserer Funktion befähigt.



Das Verhalten der Frequenz.

In diesem Abschnitt wollen wir nur die Aenderungen des Grundrhythmus besprechen und vorläufig noch absehen von Aenderungen der Pulszahl, die durch Störungen der Reizüberleitung oder der Reizbarkeit verursacht werden.

Eine der auffälligsten Erscheinungen der Erythrophleinvergiftung ist die Abnahme der Frequenz, die wir bei fast allen Experimenten beobachteten. Ein Unterschied besteht nur im Zeitpunkt, an dem diese Abnahme eintritt. In weitaus den meisten Fällen erscheint sie schon sehr bald, nachdem das Gift die Herzhöhle erreicht hat. Einige Fälle gibt es jedoch, wo von vornherein die Frequenz sich nicht ändert, bis in einem weit fortgeschrittenen Stadium der Vergiftung die Verlangsamung doch eintritt. In einer kleinen Reihe von Versuchen (7), die mit stärkeren Konzentrationen (1 : 100000 bis 1 : 300000) angestellt wurden, sahen wir eine Beschleunigung des Herzschlags in den ersten Minuten der Vergiftung, welcher jedoch bald die übliche Retardierung folgte.

Die Frage, wo das Gift bei diesen Frequenzänderungen angreift, bedarf einer näheren Erörterung.

Im allgemeinen wird angenommen, dass beim Froschherzen die pulsverlangsamende Wirkung der Digitaliskörper nicht am Vagusapparate angreift, weil Atropin dieser Verlangsamung nicht vorbeugen oder sie aufheben kann. Bekanntlich sind beim Säugetierherzen die Verhältnisse in dieser Hinsicht nicht so einfach. Die Wirkung auf die Frequenz greift hier an am Vagusapparat, durch Atropin wird die Verlangsamung aufgehoben. Der Hauptsache nach greift das Gift am Vaguszentrum an, aber Traube (16) hat hervorgehoben, dass auch nach doppelseitiger Vagusdurchschneidung am vergifteten Herzen eine, wenn auch geringe Pulsverlangsamung übrig bleibt, welche Traube selber auf das Konto einer peripheren Vagusbeeinflussung schreibt. Immerhin soll man hier mit der Möglichkeit rechnen, dass in diesem Fall auch eine direkte Wirkung auf den Sinusknoten diese geringe Pulsverlangsamung veranlasst. Jedoch fanden Rothberger und Winterberg (17), dass beim, von seinen Nervenverbindungen völlig gelösten Säugetierherzen ein Teil der Pulsverlangsamung sicher auf Angreifen der Digitaliswirkung am Schrittmacher des Herzens selbst beruht. Sie sahen bei der Vergiftung des nervös-isolierten Herzens anfänglich eine leichte Beschleunigung des Rhythmus auftreten, hervorgerufen durch eine Erhöhung der reizbildenden Funktion des primären Herzzentrums. Eine solche fördernde Wirkung des Digitalisgiftes wurde von diesen Autoren als erstes Vergiftungsymptom für alle Zentren des Herzens erkannt. Später in der Vergiftung wurde der Herzschlag verlangsamt und diese Verlangsamung blieb vom Atropin unberührt.

Greift nun beim isolierten Froschherzen die pulsverlangsamende Wirkung wirklich nur an die reizbildenden Zentren selbst an und nicht an diejenigen Vagusapparate, deren Wirkung vom Atropin aufgehoben wird?

Von allen Autoren wird behauptet, dass bei Durchströmung des isolierten Froschherzens mit Atropin enthaltender Giftlösung die Puls-



verlangsamung ebensogut stattfindet wie bei der Vergiftung mit Digitalissubstanzen allein. Auch wir konnten dies in mehreren Versuchen bestätigen, zum Beispiel in einem Versuch vom 11. Febr. 1916 (Kurve 15), wovon wir die graphische Darstellung reproduzieren (Abb. 6 [Taf. XXIV]). Diese Versuche beweisen aber nicht, dass das Digitalisgift gar keinen Einfluss hat auf die Vagusendungen, weil eine eventl. geringe Wirkung auf diese Endungen von der viel stärkeren Vergiftung der reizbildenden Zentren verdeckt werden kann. Auch sind die Versuche früherer Autoren nicht beweisend, weil sie mit dem William'schen Apparate gearbeitet haben. Hierbei wird die zugleich zu- und abführende Kanüle in die Aorta eingebunden und so kommen Sinus und Vorhöfe, eben diejenigen Teile, wo die hemmenden Apparate sich befinden, an welchen die Gifte angreifen sollen, nur mangelhaft mit diesen Giften in Kontakt.

Bei den meisten unserer Atropinversuche wurde das Atropin mit der Erythrophleinlösung dem Herzen zugeführt und man kann bei dieser Anordnung, wie wir oben angeführt haben, keinen schlagenden Effekt auf die Frequenzverminderung erwarten.

In einem Versuche vom 15. November 1915 jedoch vergifteten wir das Herz mit einer Erythrophleinlösung 1 : 300000 (Kurve 18, Abb. 7 [Taf. XXV]). Im Anfange der Vergiftung stieg der Druck durch Zunahme des Pulsvolums bei etwas grösser werdender Frequenz. Im toxischen Stadium, als alle Funktionen abzusinken anfingen, wurde das Herz wieder mit Normallösung durchspült. Anfangs blieb die Senkung, auch die der Pulszahl fortdauernd, auch wurde Peristaltik am Ventrikel sichtbar. Als nun nach 33 Minuten keine Aenderungen, insbesondere auch keine Frequenzänderungen mehr auftraten, wurde der Normallösung Atropin in einer Konzentration von 1 : 150000 zugesetzt. Dieser zu starken Konzentration ist es wohl zuzuschreiben, dass anfänglich die Frequenz ein wenig abnahm.

Alsbald aber trat eine deutliche Steigerung auf von 17 auf 23. Die durch das Erythrophlein veranlasste Verminderung der Pulszahl wurde also durch Atropin teilweise wieder ausgeglichen. Obgleich wir diesem einen Versuche keine zwingende Beweiskraft beilegen wollen, möchten wir doch bemerken, dass er die Vermutung nahelegt, dass beim isolierten Froschherzen die Wirkung auf die Frequenz nicht ausschliesslich gegen die automatischen Zentren selbst, sondern auch gegen den hemmenden Vagusapparat gerichtet ist. Und da wir laut dem Obengesagten Grund haben anzunehmen, dass beim Säugetierherzen diese Wirkung ebenfalls sich richtet auf beide Angriffspunkte, wenn auch im umgekehrten, relativen Verhältnis, so kommen wir zur Vorstellung, dass der vielgenannte Gegensatz von Kaltblüter und Warmblüter in bezug auf den Angriffspunkt der Digitalisbradykardie seine Schärfe eingebüsst hat und nur ein quantitativer Unterschied übrig geblieben ist.

Aus dem oben Angeführten folgern wir, dass die die Pulszahl herabsetzende Wirkung der Digitalissubstanzen, die eine so grosse Rolle spielt in der Therapie, beim Erythrophlein in ebenso starkem Masse gefunden wird.



Das Verhalten des Minutvolums.

Von unseren 49 Versuchen haben wir bei 35 mit genügender Präzision das Minutvolum berechnet. Bei 16 dieser 35 fanden wir im ersten Stadium der Vergiftung ein Ansteigen des Minutvolums, was also auf eine durch das Gift hervorgerufene Verbesserung der Herztätigkeit hindeutet. Zu diesen Experimenten rechnen wir auch diejenigen, bei denen der Verbesserung eine initiale Senkung, die später von uns besprochen wird, vorausging. Bei 15 Versuchen hatte eine Senkung des Minutvolums als Folge der Vergiftung stattgefunden bzw. eine nicht vollständige Erholung von der initialen Senkung, bei 4 blieb es im Anfang der Vergiftung auf gleicher Höhe wie vor der Vergiftung bzw. erholten sich nach der initialen Senkung bis zum anfänglichen Werte.

Um beurteilen zu können, ob diesen Veränderungen eine Verbesserung oder eine Verschlechterung der systolischen Kraft des Herzens durch das Gift zugrunde liegen, muss das Verhalten der Frequenz in Betracht gezogen werden. Die drei Faktoren der Herztätigkeit: Frequenz, Pulsvolum und Minutvolum werden in ihrem gegenseitigen Verhalten von bestimmten Gesetzen beherrscht. Sinkt die Pulszahl, so nimmt das Pulsvolum zu und kann innerhalb gewisser Grenzen [Hofmann (18)] der abnehmenden Frequenz die Wage halten, so dass das Minutvolum nicht zu sinken braucht. Diese Vergrösserung des Pulsvolums ist die Folge einer ausgiebigeren diastolischen Füllung. Bei stark sinkender Frequenz reicht diese Kompensation jedoch nicht aus: die sinkende Pulszahl nimmt das Minutvolum mit herunter (cf. Kurve 1, Abb. 8 [Taf. XXV]).

Bekanntlich bewirkt das Erythrophlein oft eine Frequenzabnahme, deren Folge eine Senkung des Minutvolums sein kann. In vielen Versuchen jedoch tritt neben der Pulsverlangsamung eine durch das Gift bewirkte derartige Verbesserung der Systole auf, dass die Frequenzsenkung kompensiert wird oder noch öfter überkompensiert, so dass trotz der sinkenden Schlagzahl eine Steigerung des Minutvolums auftritt. In diesen Fällen ist die systolische Wirkung des Giftes augenfällig. Aber auch wenn bei sinkender Frequenz das Minutvolum abnimmt, kann man oft an der verbesserten und viel vollkommeneren Zusammenziehung des Ventrikels die systolische Giftwirkung spüren, die in diesen Fällen aber nicht ausreicht, bei sinkender Frequenz das Minutvolum hochzuhalten.

Von den 16 Versuchen mit wachsendem Minutvolum trat bei 10 diese Zunahme trotz sinkender Frequenz ein (cf. Kurve 23, Abb. 9 [Taf. XXV]), bei 4 blieb die Frequenz während des Anstiegs des Minutvolums dieselbe wie vor der Vergiftung. Bei diesen 14 Versuchen darf man also von einer die Systole verbessernden Wirkung des Giftes reden. Dies dürfte auch der Fall sein bei den 4 Versuchen, wo trotz sinkender Frequenz das Minutvolum auf gleicher Höhe blieb. Bei 2 Versuchen jedoch, wo bei steigender Frequenz das Minutvolum anstieg, muss näher untersucht werden, ob eine Verbesserung der systolischen Herzkraft auftrat, und ebenfalls wollen wir untersuchen, ob bei den 16 Versuchen mit Verkleinerung des Minutvolums vielleicht doch noch eine Verstärkung der Systole stattgefunden hat.

Der erste von den zwei Versuchen, wo Minutvolum und Frequenz beide anstiegen, war einer unserer ersten Experimente (19. 6. 1915) und wir können aus dem noch unvollständigen Protokoll keine Besonderheiten über die Kammersystole und eine event. Verbesserung oder Verschlechterung derselben mitteilen.

Mehr Aufschluss gibt das Experiment vom 15. 11. 1915 (Kurve 18, Abb. 7 [Taf. XXV]). Wie man aus der Abbildung ersehen kann, steigt nach der Vergiftung die Frequenz von 29,3 auf 32. Aber auch das Pulsvolum steigt! Die Vermehrung des Minutvolums muss also teilweise von der Verbesserung der vor der Vergiftung unvollkommenen Systole hervorgerufen worden sein. Diese Verbesserung haben wir auch laut des Protokolls gesehen und auf der analysierten Kurve angegeben.

Wie steht es nun mit den 15 Versuchen, wo das Minutvolum eine Senkung zeigte?

Von diesen müssen wir drei unberücksichtigt lassen, weil Unregelmässigkeiten des Rhythmus einen Schluss auf das Verhalten des Minutvolums nicht zuliessen. In zwei dieser drei Fälle war eine Störung der Reizleitung die Ursache dieser Unregelmässigkeiten; das Block hatte schon vor der Vergiftung bestanden und kehrte durch das Gift gesteigert zurück. Im dritten Falle bestand ein auffälliger, periodisch auftretender Wechsel des Grundrhythmus (Abb. 26 [Taf. XXVII]).

Von den 12 übrigen Versuchen war die Konzentration des Giftes bei vier 1 : 100000, bei einem 1 : 200000, bei drei 1 : 300000, bei zwei 1 : 500000, bei einem 1 : 1000000, bei einem 1 : 2500000, d. h. also: bei 10 dieser Experimente wurde eine starke Konzentration, bei nur 2 eine schwache angewandt.

Bei diesen starken Konzentrationen tritt die tonische Kammerkontraktur durch das Gift sehr bald in den Vordergrund, so dass nach kurzer Zeit schon eine deutliche Erschwerung der Diastole auftritt, wodurch das Minutvolum rasch herabsinkt. Beim optimal arbeitenden Herzen, wo die an sich schon nahezu vollständige Zusammenziehung nicht vom Gifte gebessert werden kann, ist der Einfluss auf die Ventrikelexkursion eine ausschliesslich toxische: nach einiger Zeit verkleinert sich die diastolische Erschlaffung (Kurve 4, Abb. 10 [Taf. XXV]).

Auch wenn bei den stärkeren Konzentrationen die später zu besprechende initiale Senkung des Minutvolums stattfindet, welche wir bei den drei Versuchen mit der Verdünnung 1 : 300000 und bei einem mit 1 : 500000 beobachten konnten, kann nach dem Aufhören dieses initialen Stadiums die Wiederherstellung der Herzaktion nicht vollkommen sein. Wohl fanden eine Verbesserung der Systole und Ansteigen von Druck und Minutvolum nach der initialen Senkung bei diesen Versuchen statt, aber bald trat infolge der hohen Konzentration des Giftes die Erschwerung der Diastole auf, bevor die Erholung sich voll ausgebildet hatte, so dass Druck und Minutvolum sich wieder senkten. Ein Beispiel hiervon bilden die Kurven 7 (Abb. 11 [Taf. XXVI]) und 17 (Abb. 12 [Taf. XXVI]).

Von den zwei Fällen mit schwacher Giftkonzentration war bei einem (1 : 1000000, Kurve 11, Abb. 13 [Taf. XXVI]) die Herzkammer schon vor der Vergiftung ziemlich systolisch, so dass eine systolische Verbesserung

durch das Gift unmöglich war: das Minutvolum sinkt der Frequenz parallel. Beim anderen Versuch (1 : 2,5 Mill., Kurve 16, Abb. 4 [Taf. XXIV]) tritt eine starke initiale Senkung auf, aus welcher trotz sinkender Frequenz eine fast vollkommene Wiederherstellung der alten Funktion stattfindet. Die Frequenzsenkung war hier wohl zu stark, um eine weitergehende Verbesserung von Druck und Minutvolum zu gestatten.

Nach dem näheren Studium des Verhaltens des Minutvolums kommen wir zu dem Schluss, dass wir immer, wenn nicht durch zu hohe Konzentration des Giftes das toxische Stadium zu früh auftrat oder das Herz schon vor der Vergiftung optimal arbeitete, eine durch das Gift bewirkte Verbesserung der systolischen Herzkraft haben wahrnehmen können.

Das „Initialstadium".

Wenn man, wie wir dies taten, mittels einer gefärbten Flüssigkeit festgestellt hat, eine wie grosse Tropfenzahl aus dem Widerstandsrohr fliessen muss, bevor nach Umschaltung des Dreiweghahns die gefärbte Lösung den Vorhof erreicht, so kann man bei jedem folgenden Versuch mittels dieser Tropfenzahl den Zeitpunkt, an dem die erythrophleinhaltende Mischung das Herz erreicht, mit genügender Genauigkeit ablesen. Auf diese Weise liess sich feststellen, dass in vielen unserer Versuche dieser Zeitpunkt durch das Einsetzen einer auffälligen Reihe von Erscheinungen markiert war. Man sieht die systolische Zusammenziehung des Ventrikels weniger vollständig werden, so dass die Kammer einen ausgesprochen diastolischen Stand annimmt und das Schlagvolum ständig herabsinkt. Bald sinkt auch die Pulszahl, bald hält sie sich in gleicher Höhe. Vereinzelt beschränkt sich die Wirkung auf die Frequenz, so dass dann sogar ihre scharfe Senkung eine temporäre Vergrösserung des Pulsvolums herbeiführen kann. Häufiger ist das Umgekehrte der Fall: Einschränkung des Pulsvolums bei gleichbleibender Frequenz. Letztere Kombination nebst einem diastolischen Stande des Ventrikels möchten wir als Typus unseres „Initialstadiums" aufstellen. Am deutlichsten war sie ausgeprägt bei der kleinsten von uns benutzten Giftkonzentration 1 : 2,5 Mill. Hier ist, falls ein Initialstadium vorhanden ist, regelmässig das Pulsvolum beeinträchtigt, die Frequenz wird nicht oder kaum berührt. Ein Beispiel geben wir in der Kurve 24, Abb. 14 [Taf. XXVI]. Zum negativ chronotropen Effekt scheint das Herz grössere Konzentrationen zu brauchen: deutliche initiale Bradykardie sahen wir vor allem bei einer Giftstärke von 1 : 300000 auftreten.

Es ist einleuchtend, dass ein Sinken von Frequenz und Pulsvolum oder auch von letzterem allein auch die übrigen Funktionen: Minutvolum, Druck und Minutarbeit herabdrückt. Ein Blick auf die Kurven 16 und 21, Abb. 4 [Taf. XXIV] und 15 [Taf. XXVI], gibt davon ein klares Bild.

Die Dauer des beschriebenen Initialstadiums ist keine grosse. Die Erholung erfolgt innerhalb weniger (2—7) Minuten. Dabei wird die Systole rasch vollständiger, während die Erweiterung in der Diastole sehr ausgiebig bleibt. Alle Werte steigen wieder an. Eine Ausnahme macht dabei oft die Pulszahl, deren Erholung oft ausbleibt oder in un-



vollständiger Weise erfolgt. Die erste Wirkung des Giftes ist ja, wenn man absieht von den initialen „Kontakterscheinungen", gegen den Schrittmacher des Herzens gerichtet und in wenigen Minuten, die das Initialstadium zum Abklingen braucht, kann diese resorptive Wirkung schon eingeleitet sein. Diese fortschreitende Verringerung der Pulszahl kann bewirken, dass das Minutvolum und der Druck nicht mehr aus dem Tal herauskommen, dass also trotz des wachsenden Schlagvolums die Leistung pro Zeiteinheit sich nicht oder ungenügend erholt. Man sieht dies besonders bei den höheren Giftkonzentrationen, z. B. 1 : 300000, während bei den noch höheren (1 : 1000000) die Erholung ausbleibt, weil durch die starke systolische Wirkung das Initialstadium sofort in das toxische übergeht, die diastolische Erweiterung also schon früh eingeschränkt wird.

Wenn wir auch ganz leichte Aenderungen von Frequenz und Pulsvolum mitrechnen, so haben wir etwa in der Hälfte unserer Versuche die beschriebenen „initialen" Erscheinungen beobachtet. Ein voll ausgeprägtes „Initialstadium" war jedoch ungleich seltener.

Die Antwort auf die Frage nach dem Wesen dieser eigentümlichen Erscheinungen ist nicht leicht zu geben. Sie sind denen der Muskarinvergiftung sehr ähnlich. Denn auch dort findet man ein Diastolischwerden der Kammer mit stark sinkendem Pulsvolum und mehr oder weniger abnehmender Frequenz, auch dort eine Erholung, wenn die vergiftende Konzentration nicht zu gross ist. Man würde also geneigt sein, sie, wie bei jener, einer Vagusreizung zuzuschreiben. Uns ist die Uebereinstimmung mit dem Muskarin zu spät aufgefallen, sonst hätten wir sicher einige Male versucht, dem Initialstadium durch vorhergehende Atropinisierung vorzubeugen. Einen Umstand jedoch gibt es, der es uns von vornherein etwas unwahrscheinlich macht, ob die Erklärung in dieser Richtung zu suchen ist. Das ist das ungemein rasche Einsetzen des ganzen Komplexes. Unsere Versuchsanordnung erlaubte nicht, den Zeitpunkt, an dem das erste Gift das Herz erreicht, mit mathematischer Genauigkeit festzustellen. Auch lässt die Art der Analyse, die selbstverständlich nicht von Sekunde zu Sekunde ausgeführt werden konnte, den Anfang des Stadiums auf unseren graphischen Darstellungen ungenügend genau hervortreten. Man darf jedoch ruhig den Zeitaufwand, den das Herz braucht, um auf die ersten Giftspuren sichtbar zu reagieren, auf nicht mehr als einige Sekunden stellen, und es fragt sich jetzt, ob diese Zeit genügt, um eine Resorption des Giftes zur Erklärung der Erscheinungen heranzuziehen. Möglicherweise haben wir es mit einer reinen Kontaktwirkung zu tun, Kontakt mit den sensiblen Nervenendigungen zwischen den Endothelzellen des Endokards. Auf die Bedeutung dieser von Smirnow Heijmans und Demoor und Schmidt (19) beschriebenen Elemente hat Wybauw (20) hingewiesen. Er beansprucht für sie die wichtige Rolle für die Pharmakologie des Herzens, welche sie wahrscheinlich während des Lebens zu spielen haben. Man könnte sich nun vorstellen, dass diese Rolle in einer reflektorischen Regulation vom Tonus der Kammerwand bestehe. Ihre Reizung würde einer Erschlaffung des Muskels entsprechen. Eine solche Einrichtung wäre zweckmässig: eine grössere Vorhoffüllung bedingte dann mittels Reizung dieser Endigungen



automatisch eine Tonusverminderung des Ventrikels, damit dieser den grösseren Inhalt ohne Kraftvergeudung des Vorhofs aufzunehmen befähigt würde. Die Ganglienzellen und die efferenten Bahnen dieser Reflexneuronen könnten Vaguselemente sein. In dieser Weise erhalten die Initialerscheinungen der Erythrophleinwirkung eine ungezwungene Erklärung: sie wären demnach der Beeinflussung des Vagussystems zuzuschreiben, aber doch in besonderer Weise, indem sie nicht von einer direkten, sondern von einer reflektorischen Vagusreizung ausgelöst würden. Diese Erklärung hat auch insofern etwas Bestechendes, als die heftig reizende Wirkung des Erythrophleins auf sensible Nervenendungen längst bekannt ist.

Sie war ja die Ursache, dass die Anwendung der Substanz als Lokalanästhetikum aufgegeben werden musste.

Nach einigen Minuten treten die resorptiven Wirkungen des Giftes in die Erscheinung: die vollständigere und raschere Systole der Kammer, die das schlaffe Herz aus dem Initialstadium emporbringt. Auf letzteres weist nur noch der geringere Tonus des Ventrikels in der Pause hin. Die davon abhängige grössere diastolische Füllung verursacht unter Mitarbeit der Systolenverbesserung die Vergrösserung des Schlagvolums im therapeutischen Stadium.

Vom entwickelten Gesichtspunkte aus die Rolle des Vagussystems beim Entstehen des Initialstadiums näher zu studieren, erscheint eine dankbare Aufgabe. Vor allem scheint uns eine genaue histologische Untersuchung, nebst Versuchen am atropinisierten Herzen hierzu notwendig. Vielleicht mag auch das Studium des Einflusses einer kurzdauernden Kokainisierung des Endokards sich dazu eignen.

Eine weitere Frage ist, ob im Hervorrufen der initialen Erscheinungen das Erythrophlein vereinzelt dasteht oder ob auch den anderen Gliedern der Digitalisgruppe diese Eigenschaft zukommt. Der Umstand, dass man in der Literatur unser Initialstadium nicht nennt, braucht dabei nicht ausschlaggebend zu sein, denn die Unsitte, für das Studium der Digitaliswirkung am Froschherzen Sinus und Vorhof mit allen wichtigen darin gelegenen Elementen mehr oder weniger auszuschalten, indem man sich des Verfahrens von Williams oder Kronecker bedient, ist allgemein verbreitet und es ist sehr wohl möglich, dass am Zustandekommen des Initialstadiums die Wirkung auf den Ventrikel selbst gar nicht beteiligt ist. Auf die übliche Ausschaltung von Sinus und Vorhof kommen wir bei der Besprechung des diastolischen Stillstandes noch zurück.

Die Elastizitätsänderung der Kammer.

Mit den anderen Digitaliskörpern teilt das Erythrophlein die Eigenschaft in den späteren Stadien der Vergiftung die Kammer in einen systolischen Krampfzustand zu versetzen. Dieser beeinträchtigt die passive Kammerfüllung und erschwert die Aufgabe des Vorhofs, sich vollständig zu entleeren, damit das Schlagvolum emporgehalten werden kann. Ein Beispiel gibt die Volumeterkurve auf Abb. 16 [Taf. XXVI].

Hier sieht man die Linie, welche während der Pause der Herzaktion vom Volumeterschreiber geschrieben wird, in ein immerfort höheres



Niveau rücken, sich also der Abszisse nähern. Es bedeutet dieses eine unvollständige Diastole der Kammer. Die Gipfel der Systolen bleiben jedoch ungefähr im selben Niveau, d. h. das Ventrikelvolum ist am Ende der Systole stets dasselbe, also minimal. Die Höhe der Exkursionen nimmt demnach ab. Auf dieser Kurve, aber besser noch auf der vom 10. 1. 1916 (Abb. 17 [Taf. XXVI]) lässt sich auch beobachten, wenn man die 0., 20., 53., 57., 82. und 83. Minute vergleicht, wie die Erhebung, welche der Kammersystole entspricht, immer mehr zurücktritt gegenüber der Senkung, welche die Folge von der Kammerausdehnung durch die Vorhofssystole ist. Das heisst also, dass die Kammer sich in der Diastole immer schwerer ausdehnt und erst die Vorhofskontraktion ihr Volum akut wachsen lässt. Folgt dann die Systole der Kammer, so wird ihr Inhalt vollständig ausgetrieben, aber die Erschlaffung folgt darauf kaum oder nicht, bis die neue Kontraktion des Vorhofs einsetzt. Schliesslich wird auch die von letzterer abhängige Senkung kleiner: der Vorhof erlahmt. Das Ende ist, wie ersichtlich, der systolische Stillstand der Kammer mit gelähmtem, maximal dilatiertem Vorhof (Abb. 18 [Taf. XXVII]).

Selbstverständlich sinken alle Werte im Stadium des systolischen Kammerkrampfes rasch herab. Beispiele findet man in den Kurven 6, 7, 13 und 17 (Abb. 19 [Taf. XXVII], 11 [Taf. XXVI], 5 [Taf. XXIV] und 12 [Taf. XXVI]).

Wir möchten hier die Aufmerksamkeit auf eine Erscheinung lenken, deren Beobachtung wir dem richtigen Arbeiten unseres Volumeters verdanken. Es ist dies, was wir das „Elastizitätsphänomen" genannt haben und das wir bisweilen im Stadium des systolischen Kammerkrampfes auftreten sahen. Man findet sie in der Abb. 20 [Taf. XXVII] graphisch dargestellt.

Augenfällig ist auf dieser das Steigen der Volumeterlinie zwischen je zwei Systolen. Das bedeutet also, dass in der Pause der Herzrevolution das Ventrikelvolum kleiner wird, die Kammer treibt ihren Inhalt heraus und wird von der neuen Vorhofskontraktion völlig leer vorgefunden. Der Vorhof erweitert dann die Kammer akut, diese folgt richtig nach mit ihrer Systole, aber erweitert sich jetzt — und das ist das Merkwürdige an der Sache —, wie wenn es gar keinen systolischen Krampfzustand gäbe: man sieht die Volumeterlinie sinken bis zum Niveau, das am Höhepunkt der Vorhofsystole eingenommen wurde. Erst im Laufe der Pause steigt die Kurve und kehrt der Kammerkrampf zurück. Mit anderen Worten: der von der Vorhofsystole überwundene Ventrikelkrampf ist nicht gleich nach Ablauf der Kammerkontraktion wieder da. Es sind demnach der Ventrikelkrampf und die eigentliche Kontraktion zwei verschiedene Vorgänge, die nicht auf derselben Grundlage fussen. Will man sich die Sache chemisch vorstellen, so müsste man sagen, dass die chemische Reaktion im Muskel, welche die eigentümliche Elastizitätsänderung zur Folge hat, von anderer Art sein muss als die, welche von der eigentlichen Kontraktion die unmittelbare Ursache ist, da jene, im Gegensatz zu dieser letzteren, sich nicht hervorrufen lässt durch den vom Vorhof kommenden Reiz.



Das Verhalten der Reizüberleitung und der Reizbarkeit.

Wir hatten bei unseren Versuchen oft die Gelegenheit, die negativ dromotrope Wirkung des Erythrophleins zu studieren. In etwas weniger als der Hälfte unserer Versuche finden wir das Auftreten von Systolenausfall in unseren Protokollen erwähnt. Wir wollen hier ganz ausser Besprechung lassen, ob diesen Ausfällen eine Störung der reizleitenden Funktion des Herzens zugrunde lag oder ob wir die Ursache der Arrhythmie suchen müssen in einer Abnahme der Reizbarkeit des Herzmuskels: wir haben die Beeinflussung der Reizbarkeit durch das Gift nicht näher untersucht. Wenn wir auch von Block reden, beabsichtigen wir damit nicht, in dieser Frage irgend ein Urteil abzugeben.

In vielen unserer Versuche mit regelmässig zurückkehrendem Systolenausfall stand das ganze Herz still. Die Pulsationen des Venensinus konnten wir nicht registrieren, in einigen Fällen jedoch war die Sinuswirkung deutlich sichtbar und konnten wir beim Stillstand von Vorhof und Kammer das regelmässige Weiterpulsieren des Sinus beobachten. Auch Ventrikelsystolenausfall, wobei Sinus und Vorhöfe regelmässig weiter arbeiteten, kam oftmals vor und in einigen Fällen konnten wir ein kombiniertes Bild beobachten: der Sinus schlug regelmässig weiter, jeder dritte Impuls wurde aber nicht zu den Vorhöfen hinübergeleitet. Von den Vorhofkontraktionen war wiederum nur die Hälfte von einer Ventrikelkontraktion gefolgt. Es bestand also ein 3—2 sinuaurikuläres und ein 2—1 atrioventrikuläres Block. In den meisten Fällen aber bestand entweder sinuaurikuläres oder atrioventrikuläres Block. Letzteres überwiegt bei unseren Blockfällen: bei etwas mehr als der Hälfte trat die Leistungsstörung zwischen Vorhof und Kammer auf.

Einige Male war schon vor der Vergiftung eine Leitungsstörung vorhanden, die immer nach kürzerer oder längerer Durchströmung mit Normallösung wieder verschwand. Wurde nun aber die Giftlösung eingeschaltet, dann traten die Blockerscheinungen immer wieder auf, in einigen Fällen fast unmittelbar, nachdem das Gift das Herz erreicht hatte (Kurve 3, Abb. 21 [Taf. XXVII]). In diesen Fällen, wo trotz der stets äusserst schonend ausgeführten Operation doch eine Schädigung der reizleitenden Elemente stattgefunden hatte, können wir also deutlich eine gewisse Affinität des Giftes für das beschädigte Leitungssystem erkennen, welche für alle Digitalisgifte längst bekannt ist.

Ein Beispiel von einer „initialen“ Störung der Reizüberleitung findet man in der Kurve 10, Abb. 22 [Taf. XXVII].

Einmal haben wir bei vollständiger Blockierung der Reizleitung zwischen Atrium und Ventrikel eine richtige Dissoziation gesehen, wo also der Ventrikel in seinem eigenen Rhythmus weiter schlug. In Abb. 23 [Taf. XXVII] geben wir die Reproduktion einiger Elektrogramme. Das bekannte Bild der Interferenz von Vorhof- und Kammerrhythmus, wie es bei der atrioventrikulären Dissoziation auftritt, ist deutlich sichtbar. Das Herz war hier vergiftet mit einer Verdünnung von 1 : 500000 und war, was vielleicht von Interesse ist, von einer Rana esculenta. Merkwürdigerweise trat das Bild der Dissoziation hier ganz plötzlich beim im normalen



Rhythmus schlagenden Herzen auf (Volumeterkurve, Abb. 24 [Taf. XXVII]), ohne dass zuvor eine Störung in der Reizleitung stattgefunden hatte. Später trat, wie aus der Abbildung ersichtlich ist, 2—1 Block auf. Jedenfalls müssen wir in diesem Falle eine Erhöhung der reizbildenden Wirkung ventrikulärer Herzzentren unter Einfluss des Giftes sehen.

Was die so oft beschriebenen Luciani'schen Reihen anbelangt, die auch von uns im letzten Stadium der Vergiftung beobachtet sind, so wollen wir uns darüber kurz fassen. Nur wollen wir erwähnen, dass oft die Vorhöfe während des Ventrikelstillstandes weiter schlugen, wie auch de Boer (22) es kürzlich am Froschherzen in situ wieder beobachten konnte und wie an den in Abb. 25 [Taf. XXVII] abgebildeten Volumeterkurvenabschnitten deutlich zu sehen ist. In einem anderen Falle schlugen anfänglich nach einer Luciani'schen Reihe die Vorhöfe weiter, um bald auch still zu stehen. Bei jeder Reihe wiederholte sich dasselbe Spiel. Wenn also das Auftreten der Reihen auf einer Erregbarkeitsverringerung der Kammermuskel beruht, müssen wir durch diesen Versuch auch auf eine analoge Wirkung des Giftes auf die Vorhofsmuskeln schliessen, wenn wenigstens die Vorhöfe nicht aus lauter mechanischen Gründen bald nach dem Ventrikelstillstand ebenfalls zum Stillstand kommen.

An dieser Stelle wollen wir noch einen Versuch erwähnen, wobei das Herz mit einer Lösung des Giftes von 1 : 2,5 Mill. vergiftet wurde und wobei einige Minuten nachdem das Gift das Herz erreicht hatte, dieses plötzlich mit viel grösserer Frequenz zu schlagen anfing. Bald darauf war aber das alte Tempo wieder zurückgekehrt. Dieser Wechsel des Rhythmus trat etwas später fortwährend in die Erscheinung, so dass nach einigen langsamen Schlägen unvermittelt ein schnelles Tempo auftrat, wobei Vorhof und Kammer immer in der normalen Weise zusammenarbeiteten und das nach kurzer Zeit wieder einem langsameren Platz machte. So wechselte der Rhythmus von etwa 5 oder noch weniger Schlägen pro Minute auf 30 oder mehr. Dies dauerte fort bis zur 85. Minute.

Einen solchen Wechsel reproduzieren wir in der in Abb. 26 [Taf. XXVII] abgebildeten Volumeterkurve. Es ist deutlich zu sehen, wie der Ventrikel beim schnellen Rhythmus allmählich einen mehr systolischen Stand einnimmt. Später trat Gruppenbildung auf, wobei in den Pausen deutlich Wühlen und Wogen der Kammermuskulatur, auch in der Volumeterkurve zu sehen war.

Der diastolische Stillstand.

Der systolische Stillstand ist das typische Ende der Vergiftung mit Digitalissubstanzen. Die Neigung zum systolischen Stande ist der Ausdruck der Vergiftung der Herzmuskel selbst. Ist sie weit genug ausgebildet, so vermag der Vorhof bei seiner Zusammenziehung die Kammer nicht mehr zu dilatieren, er wird sozusagen überfüllt und erlahmt schliesslich. Damit hat die ganze Herzarbeit ein Ende. Dass damit jedoch das Herz nicht tot ist, wissen wir aus dem bekannten Versuch Schmiedeberg's.



Mit der Erythrophleinwirkung am isolierten Froschherzen ist dem nicht anders. Auch hier finden wir, selbst bei den geringsten Konzentrationen, wenn diese nur genügend lange einwirken, das Systolischwerden der Kammer. Steht am Ende letztere still, so ist es im systolischen Stande.

Gibt es neben diesem „regelmässigen“ systolischen Stillstande nun auch noch einen diastolischen? Bevor wir diese Frage für das Erythrophlein beantworten, möchten wir die Fragestellung weiterfassen und zwar: unter welchen Umständen findet man bei der Vergiftung mit Digitalissubstanzen diastolischen Stillstand und worin ist das Wesen dieses Stillstandes begründet?

Die Entdeckung des diastolischen Stillstandes stammt bekanntlich von Jacobj (23). Er vergiftete das isolierte, am William'schen Apparat ernährte Froschherz mit Helleborein, aber nicht in der üblichen Weise, indem er das Gift der Durchströmungsflüssigkeit zusetzte, sondern von der Aussenfläche her, wozu er das Präparat in die Giftlösung eintauchte. Er sah nach einer Periode von stärker ausgeprägten Diastolen das Herz in ausgesprochenster Diastole stillstehen. Im Verlauf von etwa 1 Stunde wurde ohne rhythmische Bewegung allmählich die typische Digitalissystole eingenommen.

Wybauw (24) hat darauf die Erscheinung näher untersucht. Er sah die Pulszahl sinken, die Diastolen wurden sehr lang, die Systolen stark. Das Schlagvolum erreichte das Maximum, während die Arbeit durch die verminderte Pulszahl fast auf Null sank. Bald hielt die Diastole an und der Ventrikel stand still. Der Vorhof setzte seine rhythmischen Bewegungen jedoch fort. Nach einiger Zeit wurde der stillstehende Ventrikel systolisch. Wurde der Versuch an einem atropinisierten Herzen angestellt, so nahm ebenfalls die Pulszahl ab, das Schlagvolum zu, der diastolische Stillstand blieb jedoch aus und nach langer Zeit folgte das Systolischwerden und der systolische Stillstand. Wybauw folgert hieraus, dass der diastolische Stillstand bei der äusseren Applikation von einer Hemmung (durch Reizung des Vagusapparates) abhängig ist. Diese Beobachtungen von Jacobj und Wybauw haben viel Staub aufgewirbelt. Eine befriedigende Klarheit haben die bezüglichen Veröffentlichungen jedoch nicht gebracht.

Huldschinsky (25) versuchte die Hemmungstheorie von Wybauw zu stützen, indem er in die Perikardhöhle des Froschherzens Helleborein in einer Menge injizierte, die an und für sich nicht genügte, diastolischen Stillstand zu bewirken. Reizte er nun die Vagi mit einer Reizstärke, die ebenfalls allein nicht zum selben Zweck ausreichte, so gab die Summierung der beiden Faktoren den diastolischen Stillstand. Dass die Addition stattfindet, ist nach Huldschinsky der Beweis dafür, dass beide Einflüsse derselben Art sind, der diastolische Stillstand also in Reizung des Vagusapparates begründet ist.

Ganz verworfen wurde die Hemmungstheorie von Benedicenti (26). Vergiftete er nämlich das am William'schen Apparat arbeitende Froschherz von aussen her mit Strophanthin + Atropin, so konnte das Atropin nicht, wie Wybauw behauptete, dem diastolischen Stillstande vorbeugen. Dieser kam ebenso gut zustande wie ohne Atropin. Der Autor wollte nun den Unterschied der Wirkung bei innerlicher und bei äusserlicher Applikation erklären aus Verschiedenheiten in der Anordnung der inneren und der äusseren Muskelfasern des Herzens. Die Wirkung des Giftes an der inneren Schicht sollte systolischen, die an der äusseren diastolischen Stillstand verursachen. Diese Theorie wurde sogar von Schmiedeberg selbst in sein Lehrbuch übergenommen. Eine starke Erschütterung erfuhr sie durch die Arbeit Werschinin's (27), der darauf hinwies, dass auch bei der Vergiftung des Herzens in situ mit sehr kleinen Giftmengen



dieses bisweilen diastolisch stillstehen konnte. Von einer äusserlichen Applikation ist hier natürlich gar keine Rede. Sogar bei der innerlichen Applikation am isolierten Temporarienherzen war der Stillstand diastolisch, wenn nur das Gift in der Ringer-schen Lösung genügend verdünnt wurde. Atropin hatte darauf keinen Einfluss. Ersetzte er einen Teil der Ringer'schen Lösung durch Kaninchenserum, so neigte die Kammer mehr zum systolischen Stillstand, d. h. dieselben Giftkonzentrationen, die in der Ringer'schen Lösung diastolischen Stillstand erzeugt hatten, riefen jetzt systolischen hervor. Werschinin vermutet, dass die Gegenwart von Serumbestandteilen das Eindringen des Giftes in die Herzwand fördert, so dass die Elemente, die den systolischen Stillstand bewirken, rascher erreicht werden. Bei geringerer Konzentration bzw. langsamerem Eindringen des Giftes könnte dann der Angriffspunkt für den diastolischen Stillstand früher erreicht werden. Diese Erklärungen waren weniger befriedigend als die Deutung, die Holste (27) von Werschinin's Beobachtungen gab. Letzterer versuchte die neuen Tatsachen in den Rahmen der Zweischichtentheorie von Benedicenti und Schmiedeberg zu drängen, indem er von der Beobachtung ausging, dass das am William'schen Apparat von Ringer'scher Lösung ernährte Herz bald anfängt, die Flüssigkeit durch seine Wand sickern zu lassen, im Gegensatz zum Herzen, das mit einer Flüssigkeit gespeist wird, die Blut oder Gummi enthält. Das Durchsickern der Flüssigkeit und der diastolische Stillstand werden also vom selben Umstand begünstigt, nämlich vom Fehlen kolloider Substanzen in der Nährlösung. Bei dieser abnormen Durchlässigkeit wird die äussere Muskelschicht rasch vom Gift erreicht und damit ist die Bedingung für den diastolischen Stillstand gegeben. Bei grösserer Giftkonzentration erfolgt der systolische Stillstand, weil die innere Muskelschicht schon vergiftet ist, bevor das Gift Zeit hat, die diastolische Schicht zu erreichen. Enthielt die Flüssigkeit Blut oder Gummi, so war der Stillstand ausnahmslos ein systolischer. Hierzu soll jedoch bemerkt werden, dass die Giftkonzentration immerhin noch so gross war, dass der Stillstand spätestens nach 1 Stunde eintrat. Eine geringere Konzentration hätte vielleicht im Sinne Werschinin's in noch längerer Zeit zum diastolischen Stillstande geführt.

Aus dieser Uebersicht erhellt zur Genüge, dass unsere Kenntnisse vom diastolischen Stillstande noch ziemlich dürftig sind. Das ganze Kapitel hat durch die widersprechenden Befunde und die wenig plausiblen Erklärungsversuche ein etwas mystisches Aussehen bekommen. Denn ist nun eine Hemmung durch Vagusreizung im Spiele oder nicht? Ist nicht die Zweischichtenhypothese, mag sie unsere Vorstellungen noch so einfach gestalten, nicht sehr unwahrscheinlich, weil ihr alle histologische und physiologische Belege fehlen? Ist es in Werschinin's Erklärungsversuchen nicht unbegreiflich, dass bei höherer Konzentration die systolischen, bei niedrigerer die diastolischen Elemente zuerst vom resorbierten Gift erreicht werden? Und dass die Ringer'sche Lösung eine Kontraktion der Nahrungsspalten des Herzens verursachen würde, will uns ebenso wenig einleuchten wie die Angabe, dass sie innerhalb weniger Minuten die Muskel so undicht machen könnte, dass die Flüssigkeit vom Präparat abtropft.

Wir glauben, dass die Tatsachen eine einfachere Deutung zulassen, wenn man nämlich bedenkt, dass der diastolische Stillstand eben keine besondere Abart des Herzstillstandes darstellt, sondern geradezu die „physiologische" Art. Der systolische Stillstand dagegen ist etwas Aussergewöhnliches. Wenn die Bedingungen zum letzteren fehlen und eine Ursache zugegen ist, die den Ventrikel zum Sistieren der Arbeit



veranlasst, so ist der Stillstand ein diastolischer und die Erweiterung ist umsomehr ausgeprägt, je grösser der diastolische Füllungsdruck ist. Im Sinne Engelmann's kann der Stillstand begründet sein in negativ chronotroper, dromotroper, bathmotroper und inotroper Wirkung. Sowohl an Reizbildung als an Reizüberleitung als an Reizbarkeit der Kammer oder Leistungsfähigkeit der Herzmuskel kann das Gift angreifen mit oder ohne Beteiligung des Vagusapparates. Von diesem Standpunkt aus soll man die Tatsachen zu deuten versuchen. Auch Winterberg (28) weist auf diese Möglichkeit hin. Der diastolische Kammerstillstand bei äusserlicher Applikation, wie sie von Jacobj und Wybauw beschrieben wurde, ist dann verursacht worden durch Störung der atrioventrikulären Reizüberleitung oder der Reizbarkeit der Kammer, denn der Vorhof setzte die Arbeit fort. Und es ist begreiflich, dass die Resorption in der winzig dünnen Vorhof- und Sinuswand bei dieser Applikation rascher beendet ist als in der dickeren Ventrikelwand, so dass der Ausdruck der Vergiftung letzterer, der systolische Krampf, erst auftritt, wenn die Kammer infolge des Mangels an zufliessenden Reizen schon stillsteht. Wenn man mit Werschinin von innen her mit sehr dünnen Giftlösungen ebenfalls das Herz im diastolischen Stillstande vorfindet, so mag dafür dieselbe Erklärung zutreffen. Allein hier tritt noch ein anderer Faktor ins Spiel, das ist die „optimale Belastung" von 20 cm Wasserdruck, unter der die Kammer am William'schen Apparat fortwährend steht und die bewirken kann, dass am stillstehenden Herzen eine systolische Neigung, die an sich infolge der schwachen Giftkonzentration schon nicht gross ist, durch die passive Dehnung als Folge der hohen Wassersäule ganz maskiert wird. Auch wir haben bei unseren Versuchen mit höherem, z. B. 40 mm hohem venösem Druck öfters gesehen, wie ein am Ende der Vergiftung in halbsystolischer Stellung stillstehender Ventrikel innerhalb kurzer Zeit maximal systolisch wurde, wenn der venöse Zufluss abgesperrt wurde.

Im Lichte unserer Anschauung erscheint der systolische Ventrikelstillstand Werschinin's nach innerlicher Vergiftung des isolierten Herzens unverständlich. Denn warum würden jetzt von dieser höheren Konzentration die Elemente in Vorhof- und Sinuswand geschont, die Muskelzellen elektiv vergiftet werden? Die Sache liegt jedoch anders. Der Gegensatz ist nicht so schroff. Erstens werden die Elemente in Vorhofs- und Sinuswand nicht geschont: dem Stillstande geht eine Periode unregelmässiger Herztätigkeit voraus. Es treten Störungen der Reizüberleitung auf, die man bei unserer Versuchsanordnung, im Gegensatz zur William-schen, wo Vorhof und Sinus keine sichtliche Arbeit leisten, besonders gut beobachten kann. Es fallen Systolen von Vorhof und Kammer oder von letzterer allein aus.

Zweitens ist der systolische Stillstand anfänglich kein eigentlicher Stillstand, sondern eine larvierte Pulsation. Die neue Muskelbeschaffenheit verhindert die diastolische Erweiterung. Wäre der Vorhof imstande, den Ventrikelkrampf zu überwinden, so würde die Kammer fortpulsieren. Und drittens findet man auch beim diastolischen Stillstande die Anzeichen der systolischen Wirkung, da Jacobj und Wybauw beschreiben, dass das stillstehende Herz allmählich einen systolischen Stand annahm.



Bei der Durchströmung des isolierten Herzens mit höheren Giftkonzentrationen spielt sich die ganze Vergiftung in raschem Tempo ab. Wenn die Reizüberleitung geschädigt ist, ohne noch ganz zu versagen, ist es auch dem Herzmuskel gelungen, aus dem grossen Giftvorrat so viel zu schöpfen, dass die Kontraktur in die Erscheinung tritt. Am Williamschen Apparat genügt dann die „optimale Belastung" nicht mehr, diese systolische Neigung zu kompensieren. Der systolische Stillstand tritt ein.

Noch einen Umstand gibt es, den wir beim Entstehen des diastolischen Stillstandes beachten müssen, das ist die Alkalität der Flüssigkeit. Selbst haben wir im oben beschriebenen Versuch den schlagenden Effekt kleiner Reaktionsunterschiede auf den Stand des Ventrikels kennen gelernt. Wir sahen, dass eine zu niedrige Alkalität nach wenigen Pulsationen die Kammer diastolisch macht, dass dagegen eine zu hohe Alkalität einen systolischen Krampf erzeugt. Die Alkalitätsunterschiede nun scheinen uns zu die Erklärung abgeben zu müssen für die Beobachtung Werschinin's, dass dieselbe Giftkonzentration, die in Ringerscher Lösung diastolischen Stillstand macht, in derselben Lösung mit $^1/_3$ Blutserum das Herz systolisch arretiert. Denn auch für den Fall, dass der Autor für die Ringer'sche Lösung die optimale Alkalität gewählt hat, was nicht feststeht, da er sich über die Reaktion der Nährflüssigkeiten in seiner Abhandlung nicht äussert, so bedeutet doch der Serumzusatz deshalb eine Verbesserung, weil im Serum ausser Bikarbonaten auch Phosphate und Eiweiss als Reaktionspuffer zugegen sind. Eine lokal durch die Muskelarbeit im Gewebe entstehende saure Reaktion wird somit leichter abgestumpft.

Die Frage, ob der diastolische Stillstand bei äusserlicher Applikation einer Hemmung zuzuschreiben sei, wie Wybauw meint, lässt sich aus dem vorliegenden Tatsachenmaterial nicht ablehnend beantworten. Huldschinsky's Versuche vermögen keine Lösung herbeizuführen, denn es ist nicht recht einzusehen, weshalb eine an sich zum Stillstand ungenügende elektrische Vagusreizung nicht eine durch das Helleborin unmittelbar geschädigte Reizbildung derart herabsetzen könnte, dass durch die Summierung beider Einflüsse der diastolische Stillstand eintritt, den zu verursachen beide Faktoren an sich nicht ausreichten.

Auch die Folgerung Benedicenti's, dass die Hemmung ausgeschlossen ist, weil bei äusserlicher Vergiftung mit Strophanthin + Atropin der Stillstand doch diastolisch ist, ist nicht zwingend, denn die Möglichkeit bleibt offen, dass dieser Stillstand von zweierlei Angriffspunkten aus durch das Strophanthin erzwungen werden kann: erstens am leichtesten, mittelbar, durch Wirkung auf den Vagusapparat, welcher Stillstand von Atropin vorgebeugt werden kann, und zweitens, unmittelbar, durch direkte negativ chronotrope usw. Wirkung. Wenn man die Konzentration des Strophanthins, 1 : 25000, beobachtet, ist letzteres nicht unwahrscheinlich. Ein schwacher Punkt in Benedicenti's Versuchen ist auch die hohe Atropinkonzentration: 1 : 50000. Das Atropin schwächt nach Wybauw (24) die Herzmuskel und lässt dann die Erscheinung der Luciani'schen Gruppen auftreten. Das Atropin könnte also in Benedicenti's Experimenten den diastolischen Stillstand mit veranlasst haben.

Ebensowenig lässt sich unseren Versuchen Material entnehmen, das die Entscheidung über die Beteiligung des Vagusapparates beim diastolischen Stillstande herbeiführen könnte. Sie wäre nachgewiesen, wenn kleine Atropingaben — etwa 1 : 1000000 — imstande wären, den Stillstand aufzuheben.

Kommen wir jetzt zur Besprechung der Art des Stillstandes in unseren Erythrophleinversuchen, so können wir uns darüber kurz fassen. Der Stillstand war in weitaus der Mehrzahl unserer Experimente ein systolischer, fast ausnahmslos bei den höheren Konzentrationen: 1 : 200000, 1 : 300000, 1 : 500000. Bei den schwächeren: 1 : 1—2,5 Mill. fanden wir in wenigen Fällen auch diastolischen Stillstand, wobei bald der Vorhof die Arbeit fortsetzte, bald jedoch auch nicht. Ob in letzteren Versuchen ein Sinuaurikularblock vorlag, liess sich nicht immer entscheiden, da die Sinuspulsationen, wie schon oben gesagt wurde, nicht immer sichtbar waren.

Falls die Kammer diastolisch stillstand, zeigte der Grad der Erweiterung noch erhebliche Unterschiede bei den einzelnen Versuchen. Sehr selten war der Stand ein maximal-diastolischer, meistens war dem ruhenden Ventrikel der Anfang der systolischen Kontraktur doch schon anzusehen. Definitiv war der diastolische Stillstand in unseren Versuchen nie. Entweder wurde der Stillstand durchbrochen durch spontane Luciani'sche Reihen oder durch vereinzelte Systolen mit grösseren, z. B. halbminutenlangen Pausen. Im weiteren Verlaufe der Vergiftung kann man dann meistens beobachten, dass die Kammer in eine mehr systolische Stellung gerät. In einem Versuch stand 45 Min. nach dem Anfang der Vergiftung die Kammer still, der Vorhof folgte bald nach. 17 Minuten später war das ganze Herz noch diastolisch in Ruhe, fing jedoch sofort mit kräftigen Systolen lebhaft zu pulsieren an, als der Zuflussdruck akut gesteigert und unmittelbar wieder auf das alte Niveau zurückgebracht wurde. Nach einiger Zeit folgte von neuem diastolischer Stillstand, der wieder auf dieselbe Weise unterbrochen wurde. Später traten spontan Systolenreihen auf, welche noch 40 Minuten nach dem Anfang des ersten Stillstandes erschienen, zu welcher Zeit der Versuch abgebrochen wurde.

Noch eine Sache bleibt in bezug auf den diastolischen Stillstand zu erörtern übrig, das ist sein Zusammenhang mit der bekannten diastolischen Wirkung der Digitalissubstanzen, d. h. das Tieferwerden der diastolischen Erweiterung im Anfangsstadium der Vergiftung, eine Erscheinung, die zum Ansteigen des Schlagvolums beiträgt. Tritt diese zugleich auf mit einem Herabsinken der Pulszahl, so braucht sie nichts für einen spezifischen Einfluss auf die Elastizität der Herzmuskel zu beweisen. Wohl hat sie dafür Bedeutung, wenn die Frequenz sich nicht ändert [cf. Winterberg (28)]. Auch wir haben eine derartige spezifische diastolische Wirkung in einigen Fällen konstatieren können und zwar hauptsächlich im Initialstadium. Erholte sich das Herz aus diesem, so wurde die systolische Zusammenziehung fortwährend vollständiger, die diastolische Erweiterung jedoch blieb anfänglich ausgiebig. Die Ventrikel-



exkursion war also nach beiden Seiten hin erweitert worden. Zeitlich liegen aber diese diastolische Wirkung und der diastolische Stillstand weit auseinander und es ist nicht etwa so, dass im Verlaufe der Vergiftung die diastolische Wirkung immerfort stärker sich ausprägt, um im diastolischen Stillstande zu enden. Sie bleibt vielmehr bis zum Stillstand auf einer selben Höhe, wenn wenigstens nicht vor dieser Zeit der Anfang der tonischen Kontraktur in die Erscheinung getreten ist.

Wir sind denn auch der Meinung zugetan, dass der diastolische Stillstand in ganz anderen, oben umschriebenen Ursachen begründet ist, als die spezifische diastolische Wirkung auf die Herzmuskel.

Aber die vielgeliebte Ausdrucksweise: „Wie der systolische Stillstand das Ende der systolischen Wirkung, so ist auch der diastolische Stillstand das Ende der diastolischen" ist nach unserer Meinung auch im ersten Teil nicht richtig. Bei der Besprechung der Elastizitätsänderungen sind wir zum Schluss gekommen, dass die systolische Erythrophleinkontraktur auf anderen Grundlagen fussen muss als die eigentliche Kontraktion. Nun ist die systolische Wirkung nichts anderes als eine Verbesserung der Zusammenziehung der Kammer. Erschlafft diese, so kommt sie im ersten Stadium der Vergiftung in der Pause in eine Stellung, die mehr diastolisch ist als vor der Vergiftung, was sich mit einer tonischen Kontraktur nicht zusammenreimen lässt. Systolische Wirkung und systolischer Stillstand sind also ebenfalls als getrennte Wirkungen des Giftes aufzufassen.

Zusammenfassung.

In 49 Versuchen studierten wir die Wirkung des Erythrophleins auf des isolierte Herz von Rana temporaria. Dabei stellte sich heraus, dass die Substanz die Grundcharaktere der Digitaliswirkung hervortreten lässt:

1. Das Erythrophlein verursacht fast regelmässig eine Pulsverlangsamung, die schon in einem frühen Stadium der Vergiftung eintritt. In einem Versuch sahen wir, dass durch Atropin ein Teil der durch das Erythrophlein verursachten Pulsverlangsamung wieder aufgehoben wurde. Wir vermuten daher, dass diese Erythrophleinwirkung nicht nur an den automatischen Zentren selbst, sondern auch an den intrakardialen Vaguselementen angreift.

2. Auch unabhängig von dieser Frequenzverminderung wird die Diastole vertieft. Oft war diese Vertiefung der Rest der starken „initialen" Erweiterung.

3. Die Systole des Ventrikels nimmt an Energie zu, die Zusammenziehung ist eine vollständigere als vor der Vergiftung. Falls die Frequenz nicht zuviel abnimmt, folgt hieraus eine Steigerung des Minutvolums.

4. Bei genügender Konzentration tritt die bekannte tonische Kontraktur auf, die sich anfänglich in einer Erschwerung der diastolischen Erweiterung äussert. Das Ende ist der systolische Stillstand. Der Vorhof kann die Arbeit noch einige Zeit fortsetzen. Beim Entstehen dieser Kontraktur konnten wir einige Male das „Elastizitätsphänomen" beobachten. Wir sind der Ansicht, dass die systolische Kontraktur und die



Verbesserung der Systole in zwei verschiedenen Wirkungen des Giftes begründet sind.

5. Einen diastolischen Stillstand sahen wir in einer kleinen Anzahl unserer Versuche bei schwachen Konzentrationen des Giftes. Er war nie definitiv.

Dieser Stillstand beruht nicht auf einer besonderen diastolischen Wirkung des Giftes auf den Herzmuskel, sondern wird verursacht durch negativ chronotrope, dromotrope, bathmotrope und vielleicht inotrope Wirkungen des Giftes auf das Herz, dessen Muskel noch nicht so weit vergiftet ist, dass die tonische Kontraktur in die Erscheinung tritt. Es steht der diastolische Stillstand also in keinem direkten Zusammenhang mit der die Diastole vertiefende Wirkung des Giftes im Anfang der Vergiftung.

6. Die Reizleitung (oder die Reizbarkeit) wird vom Erythrophlein in negativer Weise beeinflusst. Besonders das geschädigte Reizleitungssystem ist für das Gift sehr empfindlich. Einmal haben wir bei einer Rana esculenta eine Steigerung der Automatie des Ventrikels unter der Form einer atrioventrikulären Dissoziation wahrnehmen können.

7. In etwa der Hälfte unserer Versuche (auch diejenigen mitgerechnet, wo es nur andeutungsweise auftrat) haben wir im Anfang der Vergiftung einen Komplex von Erscheinungen wahrnehmen können, die wir das „Initialstadium" genannt haben. Der Hauptsache nach bestand es aus einem Diastolischwerden der Kammer, sobald das Gift die Herzmuskel erreicht hatte. Hierbei sanken Minutvolum, Minutarbeit, Pulsvolum, Pulsarbeit und öfters auch die Frequenz herab. Wenn diese letztere nicht zu stark herabsank, war eine Wiederherstellung der Funktion die Regel. Infolge der übrigbleibenden Vertiefung der Diastole und der jetzt auftretenden Verbesserung der Systole kam diese Erholung oft über das Niveau der Herzleistung vor der Vergiftung hinaus. Zur Erklärung des Entstehens dieses Initialstadiums meinen wir, da wir es offenbar mit einer Kontaktwirkung und keiner Resorptionswirkung zu tun haben, die Endokardnerven berücksichtigen zu müssen.

Auf die Aehnlichkeit des Initialstadiums mit einer Vagusreizung, speziell mit der Muskarinvergiftung, haben wir hingewiesen.

8. Von grossem Einfluss auf die Herzwirkung ist der Alkalitätsgrad der Durchströmungsflüssigkeit. Ein sehr kleiner Unterschied in der Alkalität genügt, alle Funktionen der Herzwirkung in eklatanter Weise herabzudrücken oder zu verstärken.

Literaturverzeichnis.

1) Ginsberg und Hohlberg, Zur Frage der Standardisation (Normieren) von Herzmitteln. 11. Intern. Kongr. f. Pharmazie. S. 66. — 2) Guillemin, Perrottet et Richard, Florae Senegambiae tentamen. Parisiis 1830. I. p. 242. (Gute Abbildungen von Blüten, Blättern und Früchten.) — 3) Gallois et Hardy, Soc. de biol. 1876. — 4) Brunton and Pyre, On the action of casca bark. Bartholom. hosp. rep. 1876. Vol. XII. p. 125. Phil. trans. of the Roy. soc. 1876. — 5) Sée et Bochefontaine, Sur les effets physiologiques de l'érythrophléine. Compt. rend. 1880. T. I.



p. 1366. — 6) Lewin, Berl. klin. Wochenschr. 1888. S. 61 u. 134. Liebreich, Berl. klin. Wochenschr. 1888. S. 161 u. 190. Koller, Wiener med. Wochenschr. 1888. S. 186. Kaposi, Wiener med. Wochenschr. 1888. S. 282. Lipp, Wiener med. Wochenschr. 1888. S. 354. Loewenhardt, Berl. klin. Wochenschr. 1888. S. 189. — 7) Hermann, Ueber die Wirkung des Erythrophleins auf das Herz. Wiener klin. Wochenschr. 1888. S. 197. — 8) Sée, L'érythrophléine, médicament cardiaque. Semaine méd. 1891. No. 49. — 9) Drummond, Casca bark versus digitalis. The Lancet. 1880. II. p. 763. — 10) Harnack und Zabrocki, Untersuchungen über das Erythrophlein, den wirksamen Bestandteil der Sassyrinde. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1882. Bd. 15. S. 403. — 11) Harnack, Chemisch-pharmakologische Untersuchungen über das Erythrophlein. Arch. d. Pharmazie. 1896. Bd. 234. S. 561. — 12) Jacobj, Zur Physiologie des Herzens unter Berücksichtigung der Digitaliswirkung. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 1900. Bd. 44. S. 368. — 13) Jacobj und Roemer, Ueber Veronal. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1911. Bd. 66. S. 275. — 14) Barcroft, The respiratory function of the blood. Cambridge 1914. — 15) Straub, Beckmann, Erdt und Mettenleiter, Alveolargasanalysen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1915. Bd. 117. S. 397. — 16) Traube, Gesammelte Beiträge zur Physiologie und Pathologie. 1871. — 17) Rothberger und Winterberg, Ueber den Einfluss von Strophanthin auf die Reizbildungsfähigkeit der automatischen Zentren des Herzens. Pflüger's Arch. 1913. Bd. 150. S. 217. — 18) Hofmann, Nagel's Handb. d. Phys. I. S. 246. — 19) Smirnow, Heijmans und Demoor, Schmidt, zit. nach Wybauw. — 20) Wybauw, Beitrag zur Kenntnis der pharmakologischen Wirkung der Stoffe aus der Digitalisgruppe. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1900. Bd. 44. S. 434. — 21) Cushny, On the action of substances of the digitalis series on the circulation in mammals. Journ. of exp. med. 1897. Vol. II. p. 233. — 22) de Boer, Bijdrage tot de kennis van de werking van digitalis op het kikkerhart. Spontane en experimenteele rhythmewisselingen. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 1917. p. 701. — 23) Jacobj, l. c. — 24) Wybauw, l. c. — 25) Huldschinsky, Ueber die herzhemmende Digitalinwirkung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1908. Bd. 58. S. 413. — 26) Benedicenti, Ueber die Wirkung der Stoffe der Digitalingruppe bei exokardialer Applikation. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1903. Bd. 47. S. 360. — 27) Werschinin, Zur Kenntnis der diastolischen Herzwirkung der Digitalingruppe. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1909. Bd. 60. S. 328. 1910. Bd. 63. S. 386. — 28) Winterberg, in v. Jagić's Handb. d. Herz- u. Gefässerkrank. Bd. II. S. 603.



XXV.

Aus der medizinischen Klinik und Nervenklinik in Tübingen.
(Vorstand: Professor Dr. Otfried Müller).

Eine neue Methode zur Suffizienzprüfung des Kreislaufs.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Eugen Weiss,**
Assistenzarzt der Klinik.

(Mit 1 Abbildung und 3 Kurven im Text.)

Einleitung.

Das bewusste Fortschreiten von der einfachen Konstatierung anatomischer Tatsachen zur Erkenntnis des physiologischen Verhaltens der einzelnen Organe hat der inneren Medizin wohl den bedeutungsvollsten Fortschritt gebracht: Die Funktionsprüfung des betreffenden Organs steht heute im Vordergrund des Interesses. Durch Kussmaul sind wir in den Stand gesetzt, die motorischen und sekretorischen Verhältnisse des Magens zu erkennen. Die Forschungen Adolf Schmidt's geben uns die Mittel zum Studium der Darmfunktion an die Hand. Die Funktionsprüfung der Nieren, namentlich durch experimentelle Arbeiten Schlayer's gefördert, hat schon wertvolle Früchte für Diagnose und Therapie gebracht. Ueber die Tätigkeit von Leber und Pankreas können wir uns durch chemische Hilfsmittel orientieren. So konnte auch das Bestreben nicht ausbleiben, bei einem der wichtigsten Organe des menschlichen Körpers, dem Herzen, einen möglichst tiefen Einblick in seine Tätigkeit zu gewinnen und seine Arbeitsleistung und Kraft zu schätzen. „Unsere moderne Herzgefässdiagnostik stellt den funktionellen Inhalt über die anatomische Form," sagt darum mit vollem Recht R. Schmidt (1). Die Diskussion über Wert oder Unwert der Funktionsprüfungen des Herzens ist dabei nie verstummt, und seit vollends der Krieg mit seinen enormen und nie vorhergesehenen Anforderungen an die Leistungsfähigkeit der Kreislauforgane viel häufiger als sonst ein Urteil über Herzkraft und Herzstörungen verlangt, ist eine reiche Literatur über das „Kriegsherz", über Herzstörungen und Beurteilung der Herzkraft entstanden.

Es würde über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen, wollte ich eine eingehende Schilderung der diesbezüglichen Literatur geben. Ich kann hiervon umso eher absehen, als vorzügliche Zusammenstellungen über diese Fragen schon vorhanden sind. Der Uebersicht und des Zusammenhangs halber sollen nur die wesentlichsten Gesichtspunkte der heutigen Bewertung der verschiedenen Funktionsprüfungen des Herzens, sowie die Arbeiten der Kriegsliteratur kurze Erörterung finden, welche für die zur Diskussion stehenden Frage der Suffizienzprüfung des Herzens Bedeutung gewinnen.



1. Kurze Uebersicht über die seitherigen Funktionsprüfungen.

Mehr oder weniger ausführliche Zusammenstellungen der bisher beschriebenen Funktionsprüfungen mit kritischer Würdigung der Methoden finden wir bei v. Romberg (2), Janowski (3) und Külbs (4). Letzterer unterscheidet 4 Hauptgruppen von Methoden:

1. Methoden, die Veränderungen von Puls und Blutdruck nach dosierter Arbeit berücksichtigen [Maximowitsch und Rieder, Gumprecht, August Staehelin, Mendelsohn und Gräuppner (5)]. Das meist angewandte Verfahren ist das von Gräuppner, der fand, dass bei suffizientem Herzen der Blutdruck nach der Arbeit etwas erhöht ist und allmählich wieder zur Norm sinkt, bei insuffizientem Herzen und bei ungewohnt grösserer Arbeit aber auf subnormale Werte sinkt und umso länger niedrig bleibt, je weniger leistungsfähig das Herz ist.

Für diese Methode gilt dasselbe, wie für alle übrigen, die aus dem Verhalten von Puls, Blutdruck, Druckamplitude und Blutdruckquotienten (Strasburger) Schlüsse auf die Herzarbeit, auf das Schlagvolumen ziehen wollen: Sie haben nur bedingte Berechtigung, sie berücksichtigen nicht die Beeinflussung dieser Werte durch periphere Einflüsse, durch Vasomotorenspiel, durch Aenderung von Tonus und Elastizität der arteriellen Gefässe. Sie erfahren deshalb eine durchaus wohlbegründete Ablehnung durch eine Reihe von Autoren, wie Klemperer (5, 7), Schulthess (6), Bingel (8), Veiel (9), v. Romberg (2) und in mehrfachen Publikationen durch Otfried Müller (10, 11, 12, 13) und seine Schule, so neuestens von O. Brösamlen (14), dessen Arbeit neben ausführlicher Literatur eine eingehende kritische Würdigung dieser Verhältnisse darstellt.

2. Methoden, die das Verhalten von Pulsdruck bzw. Blutdruck in verschiedener Körperlage oder bei Ausschaltung bestimmter Gefässbezirke in Rechnung setzen.

Eine solche stellt das Katzenstein'sche Verfahren dar. Katzenstein (15) bestimmt Puls und Blutdruck vor und nach Kompression beider Femoralarterien. Ein gesundes Herz beantwortet die durch Vermehrung der Widerstände im arteriellen System bedingte Mehrleistung durch Erhöhung des Blutdruckes und Pulsverlangsamung, das insuffiziente Herz durch Blutdruckerniedrigung und Pulsbeschleunigung. Katzenstein zieht aus dem Ausfall des angestellten Experiments diagnostische (quoad Kraft des Herzens) und prognostische (quoad Operationsmöglichkeit) Schlüsse und gibt an, seit Anwendung dieser Methode keinen Narkosentod mehr erlebt zu haben.

Die Methode fand teils Anerkennung, teils Ablehnung [siehe bei Katzenstein (15)]. Wir stehen ebenfalls auf ablehnendem Standpunkt; einmal aus theoretischen Gründen: Katzenstein misst nach Kompression der Femorales. Im Moment der Puls- und Druckbestimmung besteht somit keine Erhöhung des arteriellen Widerstandes mehr. Vielmehr stellen die gefundenen Werte meines Erachtens nur die vasomotorische Reaktion auf einen sehr starken Reiz dar, wie ihn die Kontraktion beider Femorales ausübt. Da ausserdem der venöse Rückfluss bei der Kompression nicht gehemmt ist, so kommt es bei dieser Manipulation zur Vermehrung der



Blutmenge in den übrigen Gefässgebieten. Die Reaktion des Pulses und Blutdrucks dürfte somit wohl mehr durch stärkere Blutfüllung der (nicht komprimierten) Gefässe als durch Vermehrung des arteriellen Widerstandes hervorgerufen sein. Auch Külbs (4) betont, dass diese Methoden nur brauchbare Werte über die koordinatorische Tätigkeit der Gefässe, nicht aber über die Leistungsfähigkeit des Herzens selbst liefern. Ausserdem scheint mir die Methode, namentlich bei stärkerer Insuffizienz, eine nicht ungefährliche Manipulation darzustellen; wir verweisen auf den Standpunkt von Hooke und Mende (16), welche die Methode für direkt lebensgefährlich halten.

3. Methoden zur Bestimmung des Schlagvolumens des Herzens.

Hierher gehören die von Marey inaugurierten Versuche, durch Strompulsbestimmungen an Arterien einen Rückschluss auf das Schlagvolumen zu machen. Otfried Müller hat dieses Verfahren der tachographischen Bemessung des Herzschlagvolumens durch die fortlaufende Registrierung Frank'scher Druckkurven von der Subklavia ersetzt. Dabei ergab sich nach seinen Arbeiten zusammen mit Forster (11), Oesterlen (12) und Vöchting (13), dass nur die wechselnde Ordinatenhöhe der fortlaufend registrierten Druckkurve ganz zentral gelegener Arterien überhaupt dem Sinne nach gleichlaufende Aenderungen erfährt, wie das Herzschlagvolumen. An peripher gelegenen Arterien ändert sich die Höhe der Pulskurven infolge vasomotorischer Einflüsse vielfach umgekehrt proportional zum Schlagvolumen. Das entspricht auch dem Standpunkt von Külbs (4), der darauf hinweist, dass diese Methoden nur dann richtige Resultate zeitigen dürften, wenn während des ganzen Verfahrens im Gesamtzustand der Arterien des Körpers keine Aenderung oder Schwankung auftreten würde. Da diese Forderung sich niemals wird erfüllen lassen, so bleibt die Bestimmung des Schlagvolumens und der Herzarbeit mit diesen Methoden ein ungelöstes Problem.

Die gasanalytischen Methoden zur Bestimmung des Schlagvolumens des Herzens [Zuntz, Plesch, Bornstein, Lundsgaard (17)] sind überaus sinnreich erdacht, kommen aber ihrer Kompliziertheit wegen für die Praxis wohl kaum in Betracht. Dabei herrscht noch keine Einigkeit über die Richtigkeit der theoretischen Voraussetzungen. Auch Moritz (18) äussert sich in diesem Sinne: „Das ideale Ziel klinischer Erkenntnis wäre es, das jeweilige Zeitvolumen des Herzens bestimmen zu können. Mühevolle und scharfsinnige Versuche, beim Menschen hierfür einen Massstab zu gewinnen, blieben bisher ohne sicheren Erfolg und ohne Bedeutung für die Praktiker."

4. Die sphygmobolometrischen und energometrischen Methoden von Sahli (19, 20) und Christen (21) wollen an Stelle der statischen Momente den dynamischen Qualitäten des Pulses Rechnung tragen. Durch zahlreiche experimentelle Untersuchungen konnte Brösamlen (14) nachweisen, dass es mit den Methoden der Sahli'schen Sphygmobolometrie und der Christen'schen Energometrie praktisch nicht wesentlich anders steht, wie mit der rein statisch durchgeführten Amplitudenmessung; durch Vasomotorenwirkung oder anomale Tonus- und Elastizitätsverhältnisse der peripheren Gefässe kann das Resultat völlig entstellt und damit für



die Beurteilung der Systolengrösse, also der Herzkraft, wertlos werden. Dass die Einführung der Arteriometrie, wie sie Sahli (22) jetzt plant, an dieser Sachlage etwas Wesentliches ändern wird, erscheint wenig aussichtsvoll (23).

Mit diesen 4 Gruppen sind indessen die Methoden der Funktionsprüfung des Herzens noch nicht erschöpft. Der Vollständigkeit halber sei noch auf die zu Unrecht vielfach dazu verwandte Orthodiagraphie, Plethysmographie und die Elektrokardiographie erwähnt.

So wertvoll und unentbehrlich uns das orthodiagraphische Verfahren zur Kontrolle unserer Perkussionsergebnisse, zur graphischen Darstellung der wahren Herzgrösse wie der Herzkonfiguration geworden ist, so wenig gibt die Methode einen Anhaltspunkt über die vom Herzen geleistete Arbeit. Wir finden mittelst des Orthodiagramms grosse und kleine Herzen, Tropfenherzen, Mitral- und aortenkonfigurierte Herzen, ob sich aber das Herz in kompensiertem oder dekompensiertem Zustand befindet, darüber gibt uns diese Methode keinen Aufschluss.

Ueber die plethysmographischen Methoden (Albert Müller-Wien) ist dasselbe zu sagen, wie über die ihr verwandte der peripheren Strompulsmessungen Marey's: sie müssen abgelehnt werden, weil sie Tonus und Elastizität der peripheren Gefässe nicht genügend berücksichtigen und damit ein falsches Resultat ergeben können. In diesem Sinne spricht sich auch Romberg (2), Külbs (4) und O. Müller, letzterer in einer Reihe von Publikationen (10—13), aus.

Die Elektrokardiographie zeitigt für die Eruierung und Analyse von Rhythmusstörungen, also für Aenderungen der Herzaktion viel Gutes. Ein Mass für die Herzarbeit gewinnt man aber, wie namentlich die Arbeit von Weitz aus unserer Klinik gezeigt hat, mit dieser Methode niemals. Auch Külbs (4) betont, dass man selbstverständlich nur mit allergrösster Vorsicht aus der absoluten oder relativen Höhe der Zacken der elektrokardiographischen Kurve Schlüsse ziehen darf. Speziell werde das Elektrokardiogramm nicht zur Funktionsprüfung herangezogen werden können.

Ueberblicken wir somit die bisherigen Methoden der Funktionsprüfung, so muss mit Bedauern festgestellt werden, dass sie trotz allen Scharfsinns ein sicheres Urteil über die Kraft des Herzens und seine Suffizienz nicht gewinnen lassen. Mit dieser Feststellung übereinstimmend kommt auch v. Romberg (2) zu dem Schluss, dass zur genaueren Beurteilung des Herzzustandes eine Prüfung seiner Funktion in präziserer Weise, als es heute möglich ist, ausserordentlich erwünscht wäre. Die Untersuchung des Herzens sage eben wenig oder nichts darüber, wie weit es seine Schuldigkeit als Motor des Kreislaufs tut. Dagegen bieten das Verhalten des Pulses, mannigfache Veränderungen der anatomischen Beschaffenheit und der Funktion vieler der Untersuchung leicht zugänglichen Organe eine Fülle von Handhaben zur Erkennung selbst geringfügiger Abweichungen.

Bei der grossen Zahl von Herzstörungen, die der Krieg zur Folge hatte, und bei dem Bedürfnis, für die Beurteilung dieser Störungen speziell auch im Hinblick auf die militärische Verwendbarkeit einen



sicheren Wertmesser zu besitzen, kann es nicht verwundern, wenn in der Literatur der letzten 2 Jahre so häufig das Bedauern über den Mangel einer guten Funktionsprüfung, wie auch das Bestreben, neue bessere Methoden hierfür zu gewinnen, zum Ausdruck kommt. Im folgenden sei deshalb ein kurzer Ueberblick über die Kriegsliteratur gegeben, soweit sie sich auf die erwähnten 3 Punkte:

1. Häufigkeit der Herzstörungen,
2. Schwierigkeit ihrer Beurteilung,
3. Angaben neuer Methoden

hierzu bezieht.

Ich fasse mich hierbei möglichst kurz, weil bereits eine Reihe guter Uebersichtspublikationen mit reicher Literaturangabe existieren. Ich erwähne als solche die Arbeiten von Fürbringer (25), Reckzeh (26), v. Romberg (27), R. Schmidt (1), Treupel (28) und Wenckebach (29).

Die Häufigkeit der Herzstörungen bei Kriegsteilnehmern steht ausser Zweifel: Nach Mosse's (30) Material wird z. B. jeder 4. Patient der inneren Abteilung entweder mit Herzbeschwerden eingeliefert oder klagt im Laufe der Zeit über solche, nach Grube (31) klagen 20 pCt. der aus dem Felde zurückgekehrten Soldaten über Herzbeschwerden.

Aetiologisch kommen für Herzstörungen im Felde eine Reihe von Momenten in Betracht: neben (seltenen) Dekompensation infolge nicht erkannten Klappendefekts juvenile Sklerose und fortschreitende Arteriosklerose, psychische Ueberanstrengung, psychische Traumen, Tabak- und Alkoholabusus und endlich Thyreotoxikosen. (Siehe in diesem Zusammenhang auch das militärärztliche Referat von O. Müller im Korrespondenzblatt der Württemberg. Aerzte. 1917.) Aehnliche Faktoren werden auch von Ehret (32) vor allem für das Versagen des Herzens hervorgehoben. Wie man sieht, handelt es sich (abgesehen von den echten Vitien) um gleichzeitig auch gefässabnützende Noxen. Auch v. Romberg (27) bemisst den Anteil der Gefässerkrankungen an den Herzstörungen auf 40 pCt. Die Hälfte davon sind arteriosklerotische Prozesse. Besondere Bedeutung gewinnt die Häufigkeit der juvenilen Sklerose [v. Romberg (27), O. Müller (33, 34) und Glassner (35)]. Das Vorwiegen arteriosklerotischer Gefässveränderungen wird weiter hervorgehoben von Fahr (36) auf Grund systematischer Untersuchungen am Herz- und Gefässsystem verstorbener Kriegsteilnehmer, wie auch Mönckeberg (37) einen überraschend grossen Prozentsatz von arteriosklerotischen Veränderungen am Herzen und Gefässsystem bei Sektionen vorfand. Ehret (32) spricht geradezu von Kriegssklerosen, weil er sklerotische Veränderungen bei jugendlichen Kriegsteilnehmern entschieden häufiger findet als im Frieden und in zahlreichen Fällen die Kriegsstrapazen tatsächlich den einzigen auslösenden Faktor darstellen. Andere Untersucher weisen auf die besondere Häufigkeit nervöser Herzstörungen hin [Fürbringer (25), Reiche (38), Grube (31), Steyrer (39), Korach (40), Grober (41), Graul (42), O. Müller (43)].

Einen Begriff von der geradezu enormen Arbeitsleistung des Herzens bei Kriegsteilnehmern erhält man aus den Angaben von Maase und Zondek (44), welche Marschleistungen von 1500 km (!) in 30 Tagen,



d. h. 40—50 km täglich ohne grössere Ruhepausen anführen. Wenn bei Teilnehmern an solchen Märschen Beschwerden und Erscheinungen bis zu deutlichsten Herzerweiterungen auftreten, ist der Ansicht Vollmer's (45) zuzustimmen, dass es sich in solchen Fällen um rein physikalische Vorgänge (und nicht um infektiöse!), lediglich als Folge einer dauernden ungewohnten Anstrengung handelt. Mit Recht erinnert angesichts solcher Leistungen Determann (46) daran, dass unsere Vorstellungen dessen, was der Mensch an körperlichen Ueberanstrengungen ohne Schaden für das Herz aushalten kann, durch die Kriegserfahrungen weit übertroffen wurden. Die experimentell festgestellte Steigerungsfähigkeit der Herzleistung etwa auf das Zehnfache des Ruhewertes gebe uns einen Hinweis auf die Grösse der maximalen Herzleistung. Allerdings gelte das nur für das gesunde Herz. Was heisst nun für uns „gesundes Herz"? Meiner Ansicht nach so viel als leistungsfähiges Herz. Die Beurteilung der Leistungsfähigkeit ist aber gerade deshalb so schwierig, weil der gewöhnliche physikalische Untersuchungsbefund nicht ohne weiteres, namentlich in den so überaus häufigen Grenzfällen, über diesen Punkt Klarheit schafft: Ein gut kompensierter leichter Klappendefekt braucht, wie aus Beispielen hervorgeht, selbst Felddienstfähigkeit durchaus nicht ohne weiteres auszuschliessen; ein positiver physikalischer Befund (systolische Geräusche, Arrhythmien, ja selbst Verbreiterung der Perkussionsgrenzen) kann ohne jede Bedeutung sein, umgekehrt kann ein Herz ohne objektiven pathologischen Befund, sofern es sich um ein asthenisches oder nicht trainiertes Herz handelt, doch bei geforderten Höchstleistungen versagen. Gerade diese Grenzfälle mit subjektiven Beschwerden ohne objektiven Befund bieten der militärärztlichen Begutachtung die grössten Schwierigkeiten dar. Die Frage der Suffizienz oder Insuffizienz des Herzens ist immer wieder die bedeutungsvollste. Determann (46) sagt darum vollkommen mit Recht: Die Bemessung der Dienstfähigkeit kann oft nicht so sehr von der Feststellung der Abwesenheit einer organischen Herzerkrankung abhängig gemacht werden, als vom Allgemeinzustand und von der Herzleistungsfähigkeit. Auf die Berücksichtigung des Allgemeinzustandes weist ja auch v. Romberg (2) ausdrücklich bei der Beurteilung der Kreislaufvorgänge hin.

Es erscheint mir nun namentlich deshalb angebracht, in folgendem auf die mannigfache Betonung der Schwierigkeiten bei der Beurteilung von Herzstörungen besonders aufmerksam zu machen, weil noch vielerorts eine Ueberwertung einzelner Befunde auffällt, die zu falschen Schlüssen führen muss.

So kommt Determann (46) bei eingehender Besprechung der diagnostischen Hilfsmittel zur Beurteilung von Herzstörungen zum Schluss, dass z. B. Amplitudenmessung, die verschiedenen Funktionsprüfungen (auch das Gräuppner'sche Verfahren), die Normalzahlen des Orthodiagramms, die Herzgrössenbestimmung, alles nur beschränkten Wert besitzt.

Adolph (47) findet die Entscheidung über die Kriegsverwendungsfähigkeit unserer Herzkranken am schwierigsten bei den Grenzfällen von Herzneurose und organischer Herzmuskelerkrankung.



Dietlen (48) macht auf die bedauerliche Unklarheit aufmerksam, die bezüglich der normalen Herzgrösse herrscht. Als Ursache gibt er die Unsicherheit der üblichen Bestimmungsmethode sowie die Ungenauigkeit der Perkussion zur Bestimmung der Herzgrenzen an.

Auch Determann (46) betont die Schwierigkeiten der richtigen Beurteilung des physikalischen Untersuchungsbefundes. So seien systolische Geräusche an der Mitralis häufig akzidenteller Natur; ferner erlaube weder der akustische Charakter noch die Stelle der Hörbarkeit besondere Schlüsse.

F. Grödel (49) weist ebenfalls auf die Grenzen der physikalischen Untersuchungsmethoden, insbesondere auf die Röntgenuntersuchung hin: Bei nicht einwandfreiem Herzbefund ohne die Möglichkeit einer sicheren Diagnosenstellung ist die röntgenologische Entscheidung schwierig. Am schwierigsten aber seien Fälle zu beurteilen, in denen bei subjektiven Beschwerden objektive Merkmale einer Herzveränderung fehlen: in den allermeisten Fällen sei dabei der Röntgenbefund normal.

Mithin versagt die Röntgenuntersuchung gerade in den bei Kriegsteilnehmern besonders häufigen Grenzfällen; sie versagt überhaupt, wenn es sich um Beurteilung der Funktion handelt und gibt nur Aufschluss über Form, Lage und Grösse des Herzens.

Auch Glassner (35) fielen die zahlreichen Fälle von Herzbeschwerden ohne objektive Symptome auf, in denen er mit Recht davor warnt, sie ohne weiteres der Neurasthenie zuzurechnen.

Was den Wert des physikalischen Herzbefundes für die Beurteilung der Herzleistung anbelangt, so muss auch Moritz (18) unbedingt zugestimmt werden, wenn er betont, dass Herzschwäche ein funktioneller Begriff sei. Anatomische Veränderungen für sich allein könnten niemals Herzschwäche bedeuten. Herzdilatationen oder Ventildefekte des Herzens von vornherein mit Herzschwäche zu identifizieren, sei falsch. Auch ein vergrössertes Herz und ein Herz mit veränderten Klappen könne normal leistungsfähig sein. Eine scharfe Scheidung zwischen anatomischen und funktionellen Verhältnissen sei klinisch unbedingt notwendig. Es sei dabei selbstverständlich von grosser Wichtigkeit, schon auf die leichten, beginnenden Zustände der Herzschwäche aufmerksam zu werden. Eine besondere Schwierigkeit bei Deutung der Erscheinungen der Herzschwäche liege darin, dass die meisten polygenetischen Charakter haben, d. h. auch auf solchen Wegen entstehen können, die mit Herzschwäche nichts zu tun haben: Herzklopfen, Beklemmungs- und Schmerzgefühle in der Brust, Atemnot, Mattigkeit könnten der Ausdruck von Herzinsuffizienz, aber auch der Ausdruck nervöser, d. h. psychogener Vorgänge sein.

Auf die häufige Fehldiagnose „Herzerweiterung" macht v. Romberg (27) aufmerksam, die oft in ungenügender Beobachtung des Zwerchfellstandes ihren Grund habe: Zwerchfellhochstand mache durch Anlagerung des Herzens an die Brustwand in grösserer Ausdehnung scheinbare Verbreiterung. In derselben Publikation spricht v. Romberg auch von der Schwierigkeit der Beurteilung der Leistungsfähigkeit der funktionellen Herzneurosen.



Derselben Ansicht ist Korach (40), der ebenfalls die schwierige Beurteilung bei unklaren Herzfällen und besonders bei der Abgrenzung organischer und funktioneller Herzstörungen hervorhebt. Auch Herz findet bei Begutachtung Herzkranker bezüglich Diagnose und Prognose beträchtliche Erschwerung.

Kraus und Goldscheider (50) warnen ihrerseits wieder vor Ueberschätzung der diagnostischen Bedeutung der Herzgeräusche.

Rehfisch (51) findet, dass der Krieg insofern ein Novum gebracht hat, als wir in Friedenszeiten niemals so tiefgreifende Veränderungen in der Funktion der Kreislauforgane mit einem so starken Kontrast zwischen schwersten subjektiven Symptomen und negativem objektivem Befund begegneten. Dabei gäbe und könne es keine Funktionsprüfung geben, die an und für sich in jedem Falle entscheiden könnte, ob ein Herz suffizient sei oder nicht. Auch v. Romberg (2) kommt bei Besprechung der verschiedenen Funktionsprüfungen zu dem Schluss, dass die Untersuchung des Herzens selbst wenig oder nichts darüber sage, wie weit es seine Schuldigkeit als Motor des Kreislaufs tut. Auf dem Kongress für innere Medizin in Warschau bezeichnet v. Romberg (52) als Ursache für die häufige Fehldiagnose „Herzleiden“ die Schwierigkeit der physikalischen Diagnose bei beginnenden Störungen.

An derselben Stelle findet Hoffmann (53) die Beurteilung sogenannter funktioneller Herzbeschwerden bedeutend schwieriger als die der organischen Erkrankung, während Erich Meyer (54) seinem Zweifel über die Leistungsunfähigkeit der üblichen Funktionsprüfungen (Zählung der Pulszahlen nach Kniebeugen usw.) für die Beurteilung der Herzkraft deutlichen Ausdruck verleiht mit der Begründung, dass z. B. Nervöse, Vasomotoriker und andere sich von echten Herzkranken in ihrer Reaktionsart nicht unterscheiden.

R. Schmidt (1) warnt ebenfalls vor zu grosser Wertschätzung einseitiger Untersuchungsmethoden: bei der grossen Bedeutung der mannigfachen neurogenen Förderung und Hemmung, bei der sicherlich weitgehenden Automatie der einzelnen Teile des Kreislaufsystems, in anbetracht der grossen Bedeutung vasomotorischer Funktionen, der verschiedenen auxiliären Triebkräfte (inspiratorische Saugwirkung, Zwerchfell-, Bauchmuskelaktion usw.) sei jede einseitige Untersuchungsmethode a priori von Uebel.

„Nichts ist schwerer,“ sagt ferner Treupel (28), „als ein Herz richtig zu beurteilen und in seiner Leistungsfähigkeit einzuschätzen. Trotz der Fortschritte auf dem Gebiete der Herzdiagnostik ist bei der Beurteilung der tatsächlichen Leistungsfähigkeit des Herzens grosse Vorsicht und Zurückhaltung geboten.“

Zahn (55) findet eine Hauptschwierigkeit in der Abgrenzung der Herzneurose von leichter muskulärer Störung. Gerade die Feststellung leichter Herzmuskelschädigungen wäre wichtig; indessen müsse man sich in diesen Fällen nur mit Wahrscheinlichkeitsdiagnose begnügen.

Zehbe (56) weist darauf hin, dass so viele Aerzte mit Unrecht auf die Grösse des Herzens das Hauptgewicht legen. Könne doch die alleinige Kenntnis der Herzgrösse, also der Herzmasse in Zentimetern,



keinen Arzt in der Erkenntnis der Art oder des Grades der vorliegenden Herzerkrankung fördern! Die Bestimmung der wahren Herzgrösse habe nur relativen Wert, in Beziehung zur Grösse, zum Gewicht, Alter und Beruf des Kranken. Nebenbei sei erwähnt, dass Zehbe in derselben Publikation einen sehr beachtenswerten Hinweis gibt, bei der Durchleuchtung mehr auf den Tonus des Herzens zu achten (normaler Tonus, Erschlaffung, verstärkter Tonus, zu erkennen an der Aenderung des Neigungswinkels des Längsdurchmessers zur Horizontale bei In- und Exspiration).

Wenkebach (29) hat auf dem Warschauer Kongress eine ausführliche Darstellung seiner Erfahrungen über Herzerkrankungen bei Kriegsteilnehmern gegeben; die allseitige Zustimmung verleiht seinen Ausführungen den Charakter der allgemeinen Anerkennung und Gültigkeit. Um so mehr ist zu beachten, wenn Wenkebach sagt: „Es ist sicher, dass bei der Deutung der Herzsymptome ganz enorme Fehler gemacht werden. Geräusche werden allzu häufig aus organischen Herzfehlern erklärt, grosse Herzen werden noch ohne weiteres als pathologisch angesehen. Arhythmie heisst immer Myokarditis. Ein nicht oder kaum fühlbarer Spitzenstoss, ein kleiner Puls, dumpfe oder paukende Töne, Herzklopfen, Kurzatmigkeit, Schwindelgefühl, Schmerzen auf der Brust werden fast immer als Zeichen einer Herzerkrankung gedeutet.“ Demgegenüber betont Wenkebach, dass nach seinen Erfahrungen unzweifelhafte Herzerkrankungen nur in mässiger Zahl aus dem Felde zurückkommen, wogegen die Zahl der zweifelhaften Fälle ungeheuer sei. Dabei müsse man sich wundern, wie viel zuweilen der gut kompensierte Klappenfehler auszuhalten vermag.

Aehnliche Erfahrungen machten auch unsere Feinde: Martinet (57) fand, dass gut kompensierte ausgesprochene Klappenfehler oft den Frontdienst ausgezeichnet aushalten, dass andererseits manches Herz ohne auskultatorischen oder perkutorischen krankhaften Befund für den Militärdienst völlig untauglich sei, und dass endlich alles auf die Prüfung der Funktion ankomme.

Dagegen fand Mackenzie (58), vorher sehr weitgehend in der geringen Bewertung von Arhythmien, Geräuschen und Grössenveränderungen, später bei 400 wegen Herzleidens ausgemusterten (früher herzgesunden) Soldaten doch überraschend häufig Beschwerden der Kurzatmigkeit bei geringer körperlicher Anstrengung, vasomotorische Störungen, Niedergeschlagenheit, Neigung zu Tachykardie, Schmerzen in der Herzgegend, kurz, eine Reihe meist subjektiv-funktioneller Symptome ohne nachweisbare objektive Veränderungen (ausser der Tachykardie), also Störungen, wie sie auch bei uns durch ihr häufiges Vorkommen und ihre schwierige Beurteilung bekannt geworden sind.

Nach dem Gesagten kann es nicht wundernehmen, wenn wir als Ausdruck der Insuffizienz in der Literatur der letzten Kriegsjahre eine Reihe von Forschern bemüht finden, ältere Methoden zu verbessern und neue zu ersinnen, um gerade den jetzt in so grosser Zahl anfallenden Grenzfällen von Herzinsuffizienz gerecht zu werden.

Zunächst sind hier einige Arbeiten zu nennen, welche sich mit der Kritik und dem Ausbau des meist geübten Gräuppner'schen Verfahrens

beschäftigen (Bestimmung von Puls, Atmung, Blutdruck vor und nach dosierter Arbeitsleistung).

H. Schulthess (6) macht bemerkenswerte Ausführungen über Messung des Arteriendrucks und Prüfung der Herzfunktion. Er wählt für den mit dem Manschettenverfahren gemessenen, meist als „maximalen Blutdruck" bezeichneten Wert den Namen: „Pulssperrdruck". Der Ausdruck „maximaler Blutdruck" sei irreführend, da der Manschettendruck einen künstlich gestauten Blutdruck anzeige; nur der ungestaute Minimaldruck sei mit guten Instrumenten genau bestimmbar. Es gehe keineswegs an, den künstlich gestauten dynamischen Maximaldruck mit dem ungestauten statischen Minimaldruck in Beziehung zu setzen, indem man die Differenz beider Werte als Pulsdruck oder Pulsamplitude bezeichne und daraus ein Mass für das Schlagvolumen des linken Herzens ableite. Immerhin liefere für eine summarische Funktionsprüfung des Herzgefässapparates die Messung des Pulssperrdruckes und die Zählung des Pulses vor und nach der Arbeit, von Minute zu Minute ausgezeichnete und wertvolle Dienste.

Gerade der graphischen Darstellung der Puls- und Blutdruckwerte legt auch Schrumpf (59) grossen Wert bei. Er zeichnet die Ergebnisse der üblichen Funktionsprüfung (Maximal- und Minimaldruck, Puls im Liegen, Stehen, nach bestimmter körperlicher Anstrengung und in einer Minute Abstand bis 5 Minuten nachher) auf ein quadratisches Blatt ein (Puls- und Blutdruckwerte als Ordinate, Zeit als Abszisse). Er erhält auf diese Weise gewisse Typen für die verschiedenen Zustände: normales, nervöses, muskeldegeneriertes, insuffizientes, arteriosklerotisches Herz usw.

Ueber den Wert beider Methoden ist zu bemerken, dass sie uns gerade in der Beurteilung der Grenzfälle zwischen funktionellen und organischen Störungen sehr häufig im Stich lassen. Nach unserer Erfahrung verwischen sich gar oft die Typen bei leicht insuffizientem und nervösem Herzen, so dass eine scharfe Differenzierung durchaus nicht immer möglich erscheint. Zur näheren Begründung verweise ich auf meine Ausführungen bei Besprechung der seither angewandten Funktionsprüfungen.

Einen wesentlichen Fortschritt auf dem Wege zur Erkenntnis des Verhaltens des Kreislaufs bedeuten m. E. die Ausführungen Kaufmann's und Kroal's (60). Sie lassen zur Funktionsprüfung eine Strecke Weges eben und auf Treppen zurücklegen. Die hohe Pulsfrequenz nach Anstrengung für sich allein erlaube dabei durchaus keinen Schluss auf „Schädigung des Herzens". Immerhin bedeute die Pulsfrequenz von 170 nach dem Ausspruch von Wenkebach die „kritische Frequenz des Herzens". Weit wertvollere Schlüsse als aus dem Verhalten des Pulses lassen sich aus der Beobachtung des Allgemeinzustandes ziehen. Die Autoren kommen zu dem Schluss: „Das Stiegenlaufen ist eine gut brauchbare, rasch orientierende Probe für die Leistungsfähigkeit des Herzens. In zweifelhaften Fällen spricht das Auftreten höherer Pulsfrequenzen ohne Zeichen objektiver Dyspnoe für das Bestehen einer Herzneurose. Nähern sich die Ziffern der Grenze von 200 oder gehen



sie darüber hinaus, so ist die Annahme berechtigt, dass das untersuchte Herz, auch wenn es anatomisch gesund ist, grossen Anstrengungen gegenüber sich als leistungsunfähig erweisen wird. Das Auftreten von Zyanose, erschwerter Atmung und Kälte der Haut begründen den Verdacht auf organische Herzerkrankung und erlauben, wenn diese Symptome einen höheren Grad erreichen, diese Diagnose auch beim Fehlen anderer objektiver Symptome."

Diese Ausführungen erscheinen mir deshalb besonders wertvoll, weil sie den Blick des ärztlichen Untersuchers aufs Ganze lenken. Zweifellos kann der vorgeschlagene Weg in vielen Fällen zur richtigen Beurteilung führen. Ob feinere Differenzierungen in Grenzfällen beginnender Insuffizienz des Kreislaufes möglich sind, erscheint mir dagegen fraglich. Namentlich dürfte bei diesem Verfahren die Beurteilung fast unmöglich werden, falls eine Kombination funktioneller mit leichter organischer Störung vorliegt.

Rehfisch (51) weist auf den Wert der Auskultation des Herzens für die Beurteilung seiner Funktion hin. Auf die Schwierigkeit der Bewertung des auskultatorischen Befundes an Aorta und Pulmonalis macht er aber selbst aufmerksam. Sie wird unsicher bei Vasomotorikern und nicht anwendbar bei Arteriosklerotikern; überdies berücksichtigt diese Methode nur das Verhalten des Herzens und lässt den Zustand des Gefässsystems ausser Acht. Ein weiterer Nachteil der Methode besteht in der notwendigen Verwertung rein subjektiver Wahrnehmungen.

Diesen Nachteil vermeidet zwar Geigel (61), indem er aus der orthodiagraphisch, also objektiv gewonnenen Herzgrösse gewisse Schlüsse auf seine Leistungsfähigkeit zieht. Geigel bestimmt die Grösse des Herzens durch Berechnung des „reduzierten Herzquotienten" r. H.-Q. = $\frac{F^{3/2}}{G}$ (F = Fläche des Herzschattens in Quadratzentimetern, G = Körpergewicht). Als Norm fand er Werte von 13—22. Je nach der Höhe des gefundenen Wertes soll das Herz dann für den betreffenden Träger zu klein, normal oder zu gross sein. Aus diesen Berechnungen macht nun Geigel Schlüsse auf die Funktion des Herzens, die uns nicht einwandfrei zu sein scheinen. Es wurde schon eingangs ausgeführt, dass aus der Grösse des Herzens niemals Schlüsse auf seine Leistungsfähigkeit gezogen werden dürfen. Dasselbe gilt natürlich auch für den aus der Fläche des Herzschattens berechneten „reduzierten Herzquotienten". Ein Tropfenherz (also zu kleines Herz) braucht an und für sich so wenig insuffizient zu sein, wie ein hypertrophisches (also zu grosses Herz), und umgekehrt kann ein insuffizientes, dilatiertes Tropfenherz bei der Berechnung einen normalen „reduzierten Herzquotienten" ergeben. Immer wieder muss betont werden, dass die Röntgenuntersuchung und speziell die Orthodiagraphie zwar für die Diagnose äusserst wertvolle Ergebnisse liefert, für die Funktion und Leistungsfähigkeit des Herzens aber nicht verwertet werden kann.

In neuen experimentellen gasanalytischen Forschungen beschäftigt sich Lundsgaard (17) mit der Frage der Bestimmbarkeit des Minutenvolumens des Herzens beim Menschen. Es ist klar, dass damit der wertvollste Massstab für die Leistungsfähigkeit gewonnen wäre. Leider



scheinen uns die theoretischen Grundlagen aller Methoden der Bestimmung des Schlagvolumens auf gasanalytischem Wege noch nicht genügend festzustehen; auch eignen sich die Methoden ihrer Subtilität und Kompliziertheit halber wohl mehr für experimentelle Forschungen als für die Bedürfnisse der Praxis. In diesem Sinne urteilen auch Moritz, wie schon anderen Orts ausgeführt, und Sahli.

„Eine neue Methode der Funktionsprüfung" beschreibt E. Weber (62). Er greift auf die plethysmographische Methodik zurück und glaubt aus dem Verhalten der Armvolumkurve nach bestimmter Arbeitsleistung des zu Untersuchenden Schlüsse auf die Leistungsfähigkeit und Funktion des Herzens ziehen zu können. Unseres Erachtens sind diese Schlüsse nur unter bestimmten Voraussetzungen zu Recht bestehend, die zudem nur selten zutreffen und der Kontrolle nicht unterstehen: wenn das Vasomotorenspiel ruhig bleibt, können plethysmographische, an der Peripherie gewonnene Resultate auf zentrale Vorgänge bezogen werden. Diese Verhältnisse sind endgültig geklärt durch ausgedehnte experimentelle Forschungen O. Müller's und seiner Schüler (10—14). Weber (63) selbst verfasste ein Buch über den Einfluss psychischer Vorgänge auf den Körper, insbesondere auf die Blutverteilung, und wird zugeben müssen, dass seine Untersuchungsmethode wohl geeignet ist, durch psychische Einwirkungen (Ermüdung, Angst, gesteigerte Aufmerksamkeit) eine vasomotorisch peripher bedingte Entstellung der Plethysmographenkurve auszulösen. Ueberdies ist die Methode technisch zu kompliziert und zu zeitraubend, um für die Praxis in Betracht zu kommen. Weber selbst betont, die Methode könne bei den zahlreichen versteckten Fehlerquellen erst nach mehrmonatiger Uebung mit Sicherheit angewendet werden. Der Kranke müsse nach Beendigung der kräftigen (und dabei muss sich der Patient möglichst ruhig halten, sonst verschieben sich die Fusspunkte der Kurve!) experimentellen Muskelarbeit oft viertelstundenlang bei gleichmässiger Atmung in völliger Ruhe in den Apparaten erhalten werden! Mit der Erfüllung dieser Forderungen wird in der Praxis kaum gerechnet werden können. Bei zahlreichen Bäderversuchen mit gleichzeitiger Gewinnung von Sphygmogramm- und Atemkurven konnte ich mich oft von diesen technischen Schwierigkeiten, namentlich bei Nervösen, überzeugen, die manchmal so weit gingen, dass der Versuch annulliert werden musste.

Aus einer Reihe neuerer Arbeiten geht hervor, dass bei der Beurteilung der Kreislauffunktion die Berücksichtigung des Verhaltens der Blutgefässe immer grössere Bedeutung gewinnt. Die aktive Beteiligung der Blutgefässe an der Blutbeförderung und damit die wertvolle Unterstützung des Herzens durch ihre Tätigkeit kann wohl nicht mehr in Abrede gestellt werden [Hasebroek (64), Hürthle (65), sowie v. Grützner (66)]. Abnorme Gefässtätigkeit wie auch präsklerotische Veränderungen lassen subjektive Herzerscheinungen auch bei fehlendem objektivem Herzbefund in besonderem Lichte erscheinen [Determann (46)]. Die Erfahrung, dass Menschen mit sklerotischen und überhaupt mit nicht normal funktionierenden Arterien relativ häufiger herzinsuffizient werden, als Menschen mit normalen Gefässen, bestätigt nach v. Romberg (27) der Krieg aufs



Neue. Durch die mangelhafte Anpassung der Gefässe an die wechselnden Ansprüche falle dem Herzen eine grössere Arbeitsleistung zu.

Sehr wertvoll für die Frage der Herzinsuffizienz sind die Untersuchungen von Schott (67) über die Erhöhung des Druckes im venösen System bei Anstrengung als Mass für die Funktionstüchtigkeit des menschlichen Herzens. Mit der von Moritz und v. Tabora (68) angegebenen Methode der Venendruckbestimmung findet Schott, dass bei Anstrengung der Druck im venösen System bei insuffizienten Herzen wesentlich höher ansteigt, als beim gesunden. Herzgesunde Individuen erfahren bei Anstrengung keine oder nur eine sehr geringe Drucksteigerung im venösen System. Je stärker klinisch eine Insuffizienz des Herzens ausgeprägt ist, umso höher steigt der venöse Druck bei Anstrengung an. Diese Feststellungen erscheinen mir aus dem Grunde besonders wichtig, weil sie uns einen direkten Einblick in die hämodynamischen Verhältnisse des Gesamtkreislaufes geben. Zweifellos besteht die Möglichkeit, aus dem Ansteigen des venösen Druckes Rückschlüsse auf die Suffizienz des Herzens zu machen; denn steigt der venöse Druck nach Anstrengung abnorm an, so ist damit der Beweis einer mangelhaften Blutförderung, also der Stauung und damit der Insuffizienz gegeben. Auf den Wert der Methode weist auch Moritz (18) hin.

Leider ist die Methode zu kompliziert und zu eingreifend (Venenpunktion!) um für häufig wiederholte und für Massenuntersuchungen in der Praxis verwendet werden zu können. Einfacher, dafür aber weniger einwandsfrei und gerade in inzipienten und Grenzfällen von Insuffizienz wohl nicht genügend sicher, ist die Methode von Hooker, mit welcher B. Clark (69) Untersuchungen anstellte. Das Hooker'sche Verfahren ist unblutiger Natur und beruht darauf, dass eine mit Wassermanometer verbundene kleine Glaskammer auf eine Vene des Handrückens luftdicht (durch Kollodium) adaptiert wird. Der Druck in der Vene wird bestimmt durch den Moment des Auftretens kleiner Oszillationen kurz vor dem völligen Kollabieren der Vene infolge Erhöhung des Druckes im Schlauch-Manometersystem. Clark kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu folgenden, mit den Schott'schen Resultaten gut übereinstimmenden Ergebnissen: Häufig vorgenommene Venendruckbestimmungen (mit dem Hooker'schen Apparat) geben einen guten Anhalt für Grad und Gradänderungen einer Herzdekompensation. Ein Venendruck von 20 cm (Wasser) liegt an der Grenze zwischen Kompensation und Dekompensation. Den klinischen Zeichen der Dekompensation geht eine Drucksteigerung über 20 cm voraus. Ein Steigen des venösen Druckes über 20 cm ist von ungünstiger, ein Fallen desselben von günstiger prognostischer Bedeutung. Kontinuierliches Steigen oder plötzliches Ansteigen des venösen Druckes geht dem Herztod infolge Dekompensation voraus. Diese Venendruckbestimmungen geben über den Grad der Dekompensation bessere Auskunft, als die Beobachtung des arteriellen Druckes. Häufige Venendruckmessungen sind von diagnostischer und therapeutischer Bedeutung.

Beim Ueberblick über die hier angeführten neueren Methoden zur Funktionsprüfung scheinen uns die zuletzt angeführten der Venendruck-



messungen das den wahren Verhältnissen am nächsten kommende Ergebnis zu liefern. Leider ist die erste Methode (Moritz und v. Tabora) für die Praxis zu umständlich und zu eingreifend, die zweite (nach Hooker) zwar einfach, aber zu wenig exakt und gerade für Grenzfälle nicht beweisend genug.

Wir stehen somit am Ende unserer Erörterung über die früheren und neueren Methoden der Funktionsprüfung an dem Punkte, von dem wir ausgingen: eine einfache und sichere Methode der Funktionsprüfung besitzen wir auch heute leider noch nicht. Dass uns aber nur die „Funktion" des Herzens, nicht aber etwa aus Form und Grösse des Herzens oder aus berechnetem Schlagvolumen gewonnene Zahlenwerte über die Leistungsfähigkeit des Herzens und der Gefässe orientieren können, hebt sehr mit Recht Geppert (70) in einem Uebersichtsreferat über neuere Arbeiten über Herzdiagnostik mit folgenden Worten hervor: „Da einerseits aus funktionellen Einflüssen dauernde organische Störungen hervorgehen können („Feldherz" von Mirtl), andererseits organische Veränderungen des Herzens häufig mit normaler Funktion einhergehen (kompensierte Vitien), so ist im letzten Grunde die Feststellung der Kraft des Herzmuskels und seine Leistungsfähigkeit diagnostisch und prognostisch am bedeutsamsten. Da die Herzschwäche etwas Funktionelles ist (Moritz), so werden wir die Kraft des Herzens nur durch funktionelle Prüfungsmethoden ermitteln können."

2. Neue Methode der Kreislaufsuffizienzprüfung.

Prinzip der Methode.

Das eben erwähnte Geppert'sche Postulat scheint mir durch eine neue Methode erfüllt zu sein, die sich mir (71, 72) bei meinen Studien über Beobachtung der Hautkapillaren am lebenden Menschen von selbst ergab.

Das Prinzip beruht auf folgenden Beobachtungen: Erhöht man durch Aufblasen den Druck im Riva-Rocci'schen, an den Arm mit breiter v. Recklinghausen'scher Armmanschette angelegten Blutdruckapparat über den Maximaldruck der Versuchsperson hinaus, dann hört die Strömung in den Hautkapillaren des Fingers bei normalem Kreislauf bald auf, weil damit ein in sich geschlossenes Röhrensystem entsteht. Der venöse Abfluss ist ebenso wie der arterielle Zustrom unterbunden; die Strömung sistiert zwar nicht sofort, weil sich zunächst ein Ausgleich der Druckdifferenz zwischen dem niedrigen venösen und dem auch nach Aufhören des arteriellen Zustromes infolge der Kontraktionskraft der Arterien noch erhöhten arteriellen Druck herstellt (ähnliche Verhältnisse wie postmortal; daher sind auch in der Leiche die Arterien leer!). Lässt man nun den Druck in der Manschette langsam absinken, so kommt die Strömung bei normalen Kreislaufverhältnissen in dem Augenblick wieder in Gang, in dem der Druck auch nur wenige Millimeter unter den Maximaldruck sinkt (d. h. sobald auch nur wenig arterielles Blut wieder zuströmen kann, genügt diese Vis a tergo zusammen mit der Kontraktionskraft der Arterien, um den zu dieser Zeit im venösen System herrschenden Druck



zu überwinden; es entsteht sofort wieder eine zum Wiederbeginn der Strömung in den Kapillaren genügende Druckdifferenz).

Anders beim insuffizienten Kreislauf; je stärker die Insuffizienz ausgesprochen ist, desto grösser wird die Distanz zwischen dem Maximaldruck und dem in der Manschette herrschenden, am Manometer abzulesenden Druck, bei dem die Strömung in den Kapillaren wieder in Gang kommt.

Diese Beobachtungen wurden von mir rein empirisch gemacht. Sie geben uns Anlass, den Versuch zu einer grundsätzlich neuen Betrachtung der Kreislaufprobleme zu machen. O. Müller hat sich in mehr als 10jährigen experimentellen Untersuchungen am Tier und am Menschen gemeinsam mit seinen Schülern überzeugt, dass die Trennung von Herzwirkung und Gefässwirkung am intakten Kreislauf ungefähr ebenso utopistisch ist, wie die Quadratur des Zirkels. Wir möchten daher in Tübingen von den Bestrebungen, beim Menschen das Schlagvolumen bzw. Minutenvolumen des Herzens zuverlässig zu schätzen oder gar zu bemessen, in Zukunft unsererseits Abstand nehmen und anderen empfehlen, das gleiche zu tun. Selbst am reduzierten Kreislauf beim Tier lässt sich für eine einigermassen genaue Bemessung der Systolengrösse aus den Verhältnissen des peripheren Pulses kein sicherer Anhaltspunkt gewinnen. Nur wenn man einmal das Herzonkometer anlegt und zweitens eine Darmschlinge und eine Pfote onkometriert, kann man mit einiger Sicherheit sagen, in welchem Ausmass die eintretenden Aenderungen der peripheren Zirkulation durch eine anderweitige Einstellung des Herzschlagvolumens oder der Gefässweite bedingt sind. Mit derlei Methoden haben wir für den Menschen niemals zu rechnen.

Wir glauben daher, dass es von Vorteil sein wird, wenn man in Zukunft nicht mehr von Suffizienz oder Insuffizienz des Herzens und von normaler oder abnormer Tätigkeit der Arterien gesondert sprechen wird, sondern einfach von Suffizienz oder Insuffizienz des Gesamtkreislaufes. Es ist ja ohne weiteres klar, dass die dominierende Rolle für die Suffizienz des Gesamkreislaufes dem Herzen zufällt und dass sich dessen gröber hervortretende Insuffizienz vielfach, wenn auch durchaus nicht ausnahmslos, auch in einer Insuffizienz des Gesamtkreislaufes äussern wird. Als Insuffizienz des Kreislaufes muss der Zustand bezeichnet werden, bei welchem das Ziel der Zirkulation, nämlich die hinreichende Versorgung des Gewebes durch die Kapillaren auch bei gewissen Anstrengungen, welche die vorhandenen Reservekräfte beanspruchen, sicher gewährleistet wird. Es wird dabei also darauf hinauskommen, dass der kombinierte Herz-Gefässapparat inkl. seiner Hilfskräfte, nämlich der Atmung und etwaiger zweckentsprechender Muskelbewegungen dauernd imstande ist, den für eine normale Kapillarströmung erforderlichen Druckunterschied zwischen arteriellem und venösem System im richtigen Verhältnis aufrecht zu erhalten. An der Konstatierung dieses richtigen Druckgefälles, auch bei vermehrten Ansprüchen an die Leistung der Kreislauforgane, ist uns gelegen. Darauf will meine Methode heraus. Ich bin mir wohl bewusst, dass ich an der äusseren Umschlagstelle des Kreislaufes nicht den Druckunterschied zwischen rechtem und linkem Ventrikel bemessen kann, sondern dass dort alle die anderen peripheren



und auxiliären Momente, wie z. B. die Tätigkeit der Arterienmuskulatur, der Einfluss zweckmässiger Muskelaktionen und derjenige der Atmung mit hereinspielen. Darum spreche ich auch nicht von einer Suffizienzprüfung des Herzens, ein Punkt, auf den ich etwaige Kritiker eindringlichst hinweisen möchte. Was mich interessiert, ist die praktisch-ärztlich allein wichtige Frage, ob die Gewebe bei physiologisch noch normalen Beanspruchungen eine hinreichende Durchblutung erfahren, oder ob das nicht der Fall ist. Ich resigniere dabei hinsichtlich der Analyse von Herz- und Gefässwirkung. Und ich tue das umso lieber, als das Bestreben nach dieser Analyse sich in 15jähriger ungemein scharfsinniger und mühseliger experimenteller und theoretischer Arbeit der verschiedensten Autoren als durchaus steril erwiesen hat. Wir haben in Tübingen die Empfindung, dass diese klar zutage liegende Sachlage einmal ganz deutlich gekennzeichnet werden sollte, und dass es zwecklos ist, in der Sackgasse immer wieder und wieder weiter zu graben. Wir bezeichnen das hier geschilderte Vorgehen zunächst ausdrücklich als einen Versuch, herauszukommen und neue, freiere Bahnen zu gewinnen. Ob der Versuch sich bewährt, muss die Zukunft lehren.

In Folgendem soll der Versuch gemacht werden, für die angestellten Beobachtungen eine experimentelle Grundlage und theoretische Begründung zu gewinnen.

Versuch einer experimentell-theoretischen Begründung der Methode.

Das Wesen der Methode besteht in der Möglichkeit der Beobachtung des Druckgefälles. Bei normalem Kreislauf bringen die Ventrikel das Blut aus einem niedrigen in ein höheres Niveau und bewirken mit dem Tonus der Gefässe zusammen, dass die Blutdruckdifferenz zwischen Arterien und Venen auf einer gewissen Höhe gehalten wird [Lundsgaard (17)]. Die Minderung der Arbeitsfähigkeit des Herzens ist nun dadurch gekennzeichnet, dass das Schlagvolumen der linken Kammer abnimmt und so die venösen Bezirke überfüllt, die arteriellen mangelhaft gefüllt werden [Brandenburg (73)]. Dementsprechend ist der Venendruck um so höher, je mehr sich eine Dekompensation geltend macht [Clark (69)]. Und während herzgesunde Individuen bei Anstrengung keine oder nur sehr geringe Drucksteigerung im venösen System erfahren, steigt der venöse Druck bei Anstrengungen um so mehr, je stärker klinisch eine Insuffizienz des Herzens ausgeprägt ist [E. Schott (67)]. Schon lange vor den Klinikern hat Karl Jacobj auf diesen Punkt nach seinen Erfahrungen bei Tierexperimenten hingewiesen (persönliche Mitteilungen Jacobj's an O. Müller).

Diese Verhältnisse lassen sich nun mit meiner Methode durch direkte Beobachtung studieren. Wir erkennen die Art und Geschwindigkeit der Blutströmung in den Kapillaren und finden, dass bei normalem Kreislauf dicht unterhalb des Maximaldruckes die bei vorheriger Anstauung über ihn zum Stillstand gekommene Blutströmung wieder beginnt, während die Distanz zwischen Maximaldruck und dem Druck bei Wiederbeginn der Strömung um so grösser wird, je ausgesprochener die Insuffizienz des Kreislaufes ist.



Vielfach kann man sogar ohne Unterbrechung des Blutstromes ganz ohne weiteres aus der reinen Betrachtung des Kapillarbildes entnehmen, ob der Druck im venösen System krankhaft gesteigert ist. Man sieht dann nämlich eine Erweiterung des venösen Kapillarschenkels bei verzögerter Strömung und deutlicher Anschwellung des subpapillären Plexus.

Wie diese Wahrnehmungen theoretisch begründet sind, möge in folgenden Ausführungen dargelegt werden:

1. Bei normalem Kreislauf herrscht zwischen arteriellem und venösem Gefässgebiet eine bestimmte, durch die Arbeit der Ventrikel und der Gefässmuskulatur regulierte und bedingte Blutdruckdifferenz: im arteriellen Gebiet herrscht ein bestimmter höherer, im venösen ein bestimmter niedrigerer Druck. Uns interessiert hier besonders der Druck im venösen System; er ist abhängig in erster Linie von der Blutfülle. Zu Beginn der Suffizienzprüfung wird nun durch rasches Aufblasen der Druck in der Manschette über den maximalen Venen- und Arteriendruck hinaus gesteigert. Hierdurch wird der peripher von der Abschnürung liegende Gefässbezirk in sich geschlossen. Arterieller Zustrom und venöser Rückfluss ist nicht mehr möglich. Bis der Druck den Maximaldruck erreicht hat, werden bei schon behindertem venösem Abfluss noch einige Pulswellen ins venöse System übertreten, dadurch seine Blutfülle vermehren und der venöse Druck wird entsprechend ansteigen. Je schneller der Maximaldruck erreicht wird, um so weniger Pulswellen werden noch zum Uebertritt ins venöse System Gelegenheit haben. Das Ideale wäre demnach ein momentaner Abschluss des arteriellen und venösen Systems. Er wäre möglich durch Verbindung der Manschette mit einer Kohlensäurebombe. Dieses Verfahren würde aber wieder eine wesentliche Komplikation bedeuten und ich werde nachweisen, dass bei raschem Aufblasen keine ins Gewicht fallende Erhöhung des venösen Druckes entsteht.

Diese Verhältnisse sind sehr schön bei experimenteller Stauung an den Kapillaren des Gesunden zu beobachten: Bei niedrigen Druckwerten kommt es zu Anstauung in den venösen Schenkeln der Kapillaren, die Blutströmung verlangsamt sich, hört aber erst auf (bei normalem Kreislauf), wenn der Manschettendruck den Maximaldruck überschritten hat, also keine arteriellen Pulswellen mehr passieren können.

In dem Masse, wie der venöse Druck nun zunimmt, vermindert sich der arterielle Zufluss. Im Moment der völligen Abschnürung, wenn also der Manschettendruck den Maximaldruck erreicht hat, besteht aber immer noch eine Druckdifferenz mit höherem arteriellen und niedrigerem venösen Druck, weil im arteriellen System zur Blutfüllung noch Kontraktilität und Tonus der arteriellen Gefässe hinzutreten, welche Faktoren auf der venösen Seite im wesentlichen fehlen. Diese Tatsache geht wieder aus der Beobachtung der Blutströmung in den Kapillaren hervor: auch nach Abschluss des Gefässgebiets zentralwärts besteht noch kurze Zeit die Strömung fort, offenbar bis sich die Druckdifferenz zwischen arteriellem und venösem System vollständig ausgeglichen hat.

Hierbei habe ich nun, nebenbei bemerkt, die sehr interessante Beobachtung gemacht, dass die Zeit der noch fortdauernden Strömung in den Kapillaren nach völliger Unterbindung des Zu- und Abflusses eine durchaus



verschiedene ist: in der Norm hört die Strömung in wenigen Sekunden auf, bei Hypertonie vergeht dagegen ein Vielfaches der normalen Zeit, bis Stase eintritt, und ähnliches sehe ich bei Digitalisierung. Ich weise heute schon darauf hin, dass diese Phase der Suffizienzprüfung vielleicht geeignet ist, Aufschlüsse über die Kontraktionskraft der Arterien, also eine Suffizienzprüfung der Gefässe zu gewinnen.

Diese Bemerkung steht nur in scheinbarem Gegensatz zu unserem Programm, welches am intakten Kreislauf Herz- und Gefässwirkung in Zukunft nicht mehr getrennt wissen will. Nach Aufblasen der Druckmanschette über den maximalen Arteriendruck hinaus ist nämlich der Kreislauf nicht mehr intakt. Die Herzwirkung ist sicher ausgeschaltet und was sich abspielt, ist ausschliesslich Gefässwirkung. Leider lässt sich beim Menschen das Gegenspiel der Ausschaltung jeder Gefässwirkung von der Herzwirkung nicht eröffnen. Dann wäre auch unser neues Programm sinnlos.

Ist das Druckgefälle ausgeglichen, so ist das an der Stase des Blutstromes in den Kapillaren zu erkennen.

Beim Ablassen des Staudruckes in der Armmanschette tritt bis zum Maximaldruck eine Aenderung in den arteriellen und venösen Druck- und Füllungsverhältnissen nicht auf. In dem Moment aber, wo dicht unterhalb des Maximaldruckes wieder eine arterielle Pulswelle die Manschette passiert, kommt beim normalen Kreislauf die Strömung in den Kapillaren wieder in Gang; mit dem Wiederbeginn der Kapillarströmung muss natürlich der venöse Druck weiter ansteigen, weil die Blutfüllung im venösen System vermehrt wird; denn der venöse Abfluss ist immer noch völlig gehemmt, da ja der Manschettendruck, wenn auch nicht mehr den arteriellen, so doch den venösen Druck überragt. Wie kräftig normalerweise die Vis a tergo (Herzwirkung + Arterienwirkung) ist, ergibt sich aus der Tatsache, dass unmittelbar nach Absinken des Manschettendruckes unter den Wert des arteriellen Maximaldruckes die Strömung im gesamten System wieder in Gang kommt und die Venen, deren Abfluss noch behindert ist, unter gesteigerten Druck treten. Ich betone nun ausdrücklich, es kommt nur auf den Wiederbeginn der Strömung an; denn hält man den Manschettendruck unter dem Maximaldruck und über dem sich sehr beträchtlich steigernden venösen Druck (so dass kein Abfluss möglich ist), dann wird natürlich unter Umständen wieder von neuem eine Stase eintreten (wenn nämlich der venöse Druck von der arteriellen Pulswelle schliesslich nicht mehr überwunden werden kann). Für die Suffizienzprüfung kommt aber, wie gesagt, nur der Moment des Wiederbeginns der Strömung in den Kapillaren in Betracht mit Beobachtung der Distanz zwischen Maximaldruck und dem Manschettendruck, bei dem die Strömung wieder in Gang kommt.

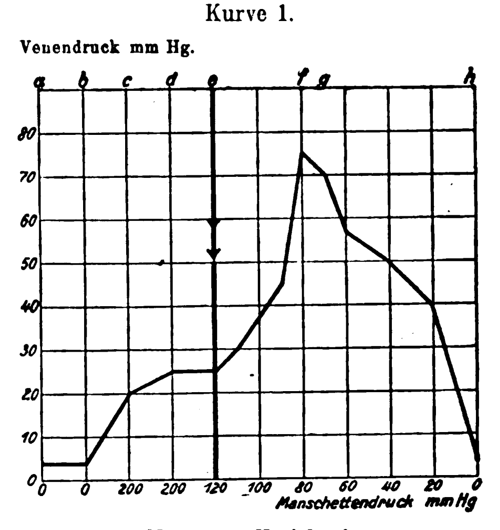
Man könnte nun vielleicht den Einwand machen, dass physiologisch bedingte vorübergehende Stasen oder pathologisch verursachte länger dauernde Stockungen des Kapillarkreislaufes hier hindernd oder entstellend eingreifen könnten. Darauf wäre folgendes zu erwidern: Wenn eine pathologische Stase dauernd und stark ausgesprochen ist, so sieht man sie und kann naturgemäss den Wiederbeginn der Strömung nicht beob-



achten. Bestehen hingegen vorübergehende physiologische oder pathologische Stromverlangsamungen, so werden diese in dem Moment ausgeglichen, in dem Sauerstoffhunger der Gewebe auftritt. Das, was Bier das Blutgefühl der Kapillaren genannt hat, ist so stark und mächtig, dass noch einige Zeit während der künstlichen Unterbrechung zunächst mit Sicherheit für eine kontinuierliche Durchblutung der Gewebe gesorgt wird. Von der Richtigkeit dieser Tatsachen konnte ich mich in vielen Versuchen überzeugen.

Das Experiment bestätigt diese theoretischen Ausführungen über die Druckverhältnisse im venösen System bei der Art der bei der Methode geübten Manschettenstauung vollkommen. Staut man in der angegebenen Weise beim Gesunden und bestimmt gleichzeitig fortlaufend den Venendruck [nach Moritz und v. Tabora (68); nur habe ich nicht direkt die Höhe der Flüssigkeitssäule gemessen, sondern ein mit seinem Fusspunkte in Herzhöhe befindliches Quecksilbermanometer eingeschaltet], so erhält man folgende, das Verhalten von Venen- und Manschettendruck veranschaulichende Kurven (Venendruck auf der Ordinate, Manschettendruck auf der Abszisse eingetragen):

Kurve 1.



Normaler Kreislauf.
Maximaldruck: 120 mm Hg, Wiederbeginn der Strömung: 120 mm Hg.

Erläuterungen zu Kurve 1.

Der Anfangsdruck beträgt in der Kubitalvene 4 mm Hg und bleibt in dieser Höhe auch bei weiterem Zuwarten fixiert (*a*—*b*). Nun wird schnell aufgeblasen auf 200 mm Hg Manschettendruck. Dabei steigt der Venendruck von 4 auf 20 mm Hg an (*b*—*c*). Trotzdem nun völliger Abschluss für die peripheren arteriellen und venösen Gefässgebiete besteht (Maximaldruck beträgt nur 120 mm Hg), steigt der Venendruck noch um weniges, von 20 auf 25 mm Hg an (*c*—*d*). Dieser Anstieg ist nach den vorherigen Ausführungen bedingt durch den weiteren Uebertritt arteriellen Blutes ns venöse System entsprechend der Kontraktilität und dem Tonus der arteriellen Gefässe. Beim Ablassen des Manschettendruckes von 200 bis



zum Maximaldruck (120) bleibt der Venendruck unverändert, die Druckdifferenz ist ausgeglichen (*d—e*). In dem Moment aber, wo bei 120 mm Hg wieder Pulswellen unter der Manschette passieren, beginnt der venöse Druck zu steigen (nur möglich, wenn weiteres Blut ins venöse Gebiet überströmt; entspricht also dem Wiederbeginn der Strömung in den Kapillaren). Bei weiterer Verminderung des Manschettendruckes steigt der Venendruck sogar ganz gewaltig (bis 75 mm Hg!) (*e—f*). Bei weiterem Absinken des Manschettendruckes (im Moment der Prävalenz des Venendruckes über dem Manschettendruck) kommt auch der venöse Abfluss unter der Manschette wieder in Gang (*f—g*); damit sinkt der venöse Druck, um schliesslich bei völligem Nachlass des Manschettendruckes seinen Ausgangswert wieder zu erreichen.

Das wichtigste Ergebnis für die Suffizienzprüfung ist der prompte Anstieg des venösen Druckes in dem Moment, in dem der sinkende Manschettendruck unter den maximalen Arteriendruck fällt. Dieses Steigen kann nur durch Vermehrung der venösen Blutfülle, also durch Wiederbeginn der (in den Kapillaren sichtbaren) Blutströmung zustande kommen. Es lässt sich somit experimentell feststellen, dass in der Norm zwischen dem maximalen Arteriendruck und dem Manschettendruck bei wiederbeginnender Strömung keine (oder doch nur eine sehr geringe) Distanz besteht.

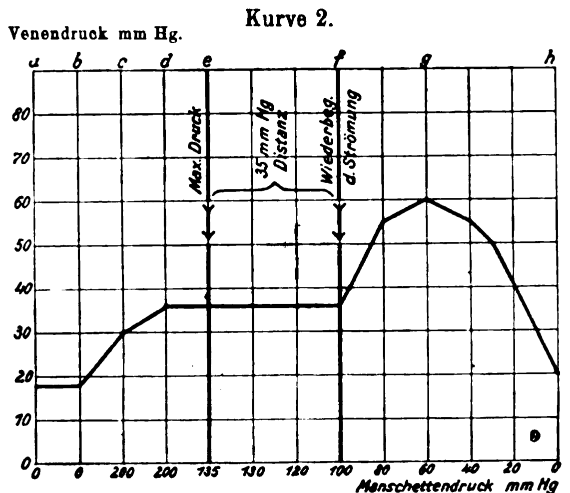
2. Anders liegen die Verhältnisse beim insuffizienten Kreislauf: Hier ist die hämodynamische Balance insofern gestört, als der Druck im venösen System infolge vermehrter Füllung und gehemmten Abflusses von vornherein gesteigert ist, während die arteriellen Bezirke infolge Verminderung des Minutenvolumens der Brachialis eine mangelhafte Füllung erfahren. Es besteht somit von vornherein ein anderes Druckgefälle zwischen Arterien und Venen und es ist klar, dass sich die Verhältnisse für den Wiederbeginn der Strömung in den Kapillaren nach experimenteller Anstauung über den Maximalarteriendruck hinaus weit ungünstiger gestalten als in der Norm: Erreicht man nämlich beim Ablassen des Staudruckes in der Manschette den Maximaldruck, so genügen offenbar die hierbei wieder auftretenden schwachen Pulswellen, die das noch partiell komprimierte Arterienrohr passieren können, nicht, um den primär erhöhten Druck im venösen System überwinden zu können, d. h. um die Strömung in den Kapillaren wieder in Gang zu bringen. Es herrscht also einerseits bei gleichem Manschettendruck ein höherer Venendruck als in der Norm, andererseits ist die Vis a tergo infolge verminderten Minutenvolumens der Brachialis geringer als normal: beide Faktoren zusammen — erhöhter Venendruck, verminderte Kraft des arteriellen Zustroms — müssen zur Folge haben, dass erst kräftigere Pulswellen, welche die Manschette nur bei geringerem Manschettendruck passieren können, gegen den höheren Venendruck mit Erfolg ankämpfen können, d. h. die Strömung in den Kapillaren wird erst bei niedrigerem Manschettendruck wieder in Gang kommen können.

Wir haben oben gesehen, dass sich experimentell der Wiederbeginn der Strömung durch Steigerung des venösen Druckes infolge Uebertrittes weiterer Pulswellen ins venöse, noch im Rückfluss unterbundene Gebiet




nachweisen lässt. Dementsprechend erhalten wir bei Insuffizienz folgende Kurve bei gleichzeitiger Aufzeichnung des Venen- und Manschettendruckes:

Kurve 2.



Klinische Diagnose: Herzinsuffizienz bei Mitralinsuffizienz.
Diagnose der Funktionsprüfungsmethode: Kreislaufinsuffizienz.
Maximaldruck: 135 mm Hg, Wiederbeginn der Strömung: 100 mm Hg, Distanz: 35 mm Hg.

Erläuterungen zu Kurve 2.

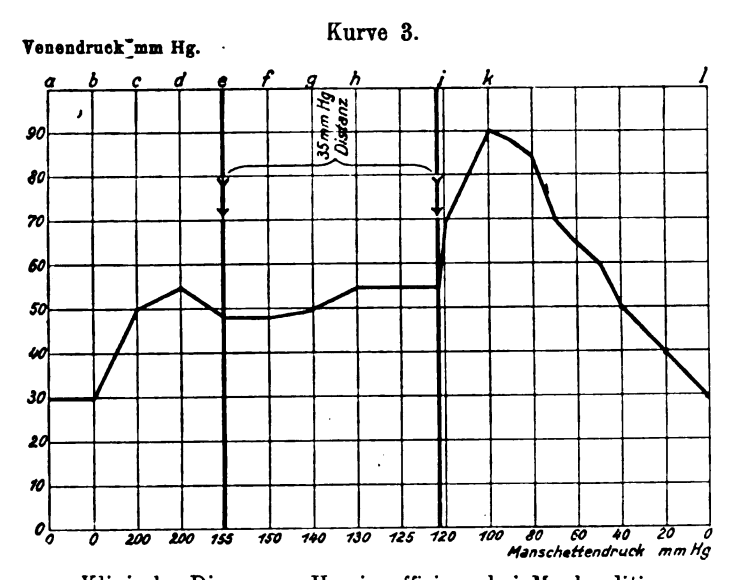
Entsprechend der bestehenden Herzinsuffizienz ist der venöse Anfangsdruck in der Kubitalvene gegenüber der Norm beträchtlich erhöht (18 mm Hg). Er hält sich bei ruhiger Lage konstant (*a—b*). Bei raschem Aufblasen der Armmanschette bis auf 200 mm Hg steigt wiederum, wie zu erwarten, der venöse Druck weiter an auf 30 mm Hg (*b—c*). Bei völlig unterbrochenem Zu- und Abstrom steigt der venöse Druck noch um 6 mm weiter an (*c—d:* Kontraktion der Arterien, Druckausgleich zwischen venösem und arteriellem System). Auf dieser Höhe hält sich nun in diesem Fall der venöse Druck konstant. Auch nach Wiedererreichung des maximalen Arteriendruckes tritt keine Erhöhung des venösen Druckes auf bis zu einem Manschettendruck von 100 mm Hg (*e—f*). Also erst 35 mm unterhalb des Maximaldruckes beginnt der venöse Druck zu steigen, d. h. erst bei dieser Manschettendruckhöhe kommt die Strömung wieder in Gang, tritt wieder Blut ins venöse System über und führt (da zentral noch Abfluss gehemmt) zu stärkerer venöser Blutfüllung. Der Anstieg erklimmt den Gipfel mit 60 mm Hg Venendruck bei 60 mm Hg Manschettendruck (*f—g*), dann erfolgt Abfall des venösen Druckes, weil bei weiterer Erniedrigung des Manschettendruckes der Venendruck höher ist als dieser und somit wieder ein venöser Ablauf ermöglicht wird. Am Schluss des Versuches steht der Venendruck bei 0, Manschettendruck auf 20 mm Hg, 2 mm über dem venösen Anfangsdruck (*g—h*).

Analoge, wenn auch etwas kompliziertere Verhältnisse ergeben sich bei einem weiteren Versuch. Auch diesmal handelt es sich klinisch um eine Herzinsuffizienz bei Myokarditis. Die Resultate der gleichzeitigen



Venendruck- und Manschettendruckbestimmungen stellen sich in Kurvenform folgendermassen dar:

Kurve 3.



Klinische Diagnose: Herzinsuffizienz bei Myokarditis.
Diagnose der Funktionsprüfung: Kreislaufinsuffizienz.
Maximaldruck: 155 mm Hg, Wiederbeginn der Strömung: 120 mm Hg. Distanz: 35 mm Hg.

Erläuterungen zu Kurve 3.

Der Anfangsdruck in der Kubitalvene ist entsprechend der Insuffizienz wiederum beträchtlich erhöht (30 mm Hg) und hält sich auf dieser Höhe konstant (*a*—*b*). Nach raschem Aufblasen auf 200 mm Hg Manschettendruck steigt der Venendruck um 20 mm auf 50 mm an (*b*—*c*); auch nach völliger Kompression tritt wiederum eine leichte weitere Steigerung um 5 mm Hg ein (*c*—*d*), wie wir gesehen haben infolge Druckausgleiches, bedingt durch Tonus und Kontraktilität der Arterien. Sehr interessanterweise hält sich nun der Venendruck in diesem Fall nicht auf dieser Höhe, sinkt vielmehr wieder ab um 7 mm Hg auf 48 mm Hg (*d*—*e*). Den Grund hierfür erkennen wir bei Kapillarbeobachtung: Es kommt bei höheren Graden von Insuffizienz häufig zur rückläufigen Strömung vom venösen Schenkel in den arteriellen zurück (Nachlassen des arteriellen Tonus gegenüber dem erhöhten Venendruck: „Dekompensation der Arterien"!). Die Erniedrigung hat in dem Moment ihren tiefsten Punkt erreicht, in welchem der Manschettendruck dem maximalen Arteriendruck wieder gleichgekommen ist (*e*). Während nun in der Norm die wenn auch schwachen Pulswellen zur Ueberwindung des venösen Widerstandes genügen, somit die Strömung wieder in Gang kommt und damit im Experiment der venöse Druck steigt, sehen wir hier nichts von alledem eintreten: die schwachen arteriellen Wellen genügen lediglich, um die verloren gegangene (Rückströmung!) Balance wiederherzustellen; deshalb bleibt der Venendruck auf gleichem Niveau (*e*—*f*). Bei weiterer Erniedrigung des Manschettendruckes steigt nun der venöse Druck um wenige Millimeter Hg an, erst nur um 2 mm (*f*—*g*), dann um 5 mm



(g—h) und hat damit wieder die Höhe bei Abstauung auf 200 mm Manschettendruck erreicht. Darüber hinaus steigt der Druck aber auch jetzt noch nicht an. Wir kennen diese Verhältnisse aus der Kapillarbeobachtung recht wohl: bei diesem Druckausgleich nach rückläufiger Strömung sieht man bei weiterem Absinken des Manschettendruckes unterhalb des Maximaldruckes nur immer wenige Pulswellen durch die Kapillaren strömen, worauf wieder völlige Stase eintritt. Es handelt sich somit nicht um den eigentlichen Wiederbeginn der Strömung, sondern nur um den Rücktransport des bei der rückläufigen Strömung fälschlicherweise in das arterielle System gelangten venösen Blutes. Die Art der Strömung ist hierbei eine ganz andere: nur 1—2 Pulse lang sieht man das Blut sich träge vorschieben, dann ist wieder Stase eingetreten, während beim endgültigen Wiederbeginn der Strömung der Afflux dauernd regelrecht in Fluss kommt. (Diese Beobachtungen macht man gerade bei schweren Insuffizienzen mit schlechter Prognose.)

Der venöse Druck hält sich dann auch nach erfolgtem Druckausgleich auf derselben Höhe (h—i), bis bei einem Manschettendruck von 120 mm Hg eine eigentliche Ueberwindung der venösen Sperre eintritt, was an dem steilen Anstieg der Venendruckkurve ohne weiteres ersichtlich wird. Der Venendruck erreicht als Maximum den hohen Wert von 90 mm Hg (i—k). Damit überschreitet er den immer mehr absinkenden Manschettendruck, der venöse Abfluss kommt wieder in Gang und bei völlig abgesunkenem Manschettendruck hat auch der Venendruck seinen Anfangswert mit 30 mm Hg wieder erreicht (k—l).

Es geht somit auch aus diesem Versuch bei Insuffizienz des Kreislaufes hervor, dass abgesehen von minimalen Druckausgleichungen, die sehr wohl ihre Erklärung finden, der eigentliche Anstieg des Venendruckes erst 35 mm unterhalb des Maximaldruckes beginnt, was nichts anderes bedeutet, als dass erst bei einem 35 mm unterhalb des Maximaldruckes gelegenen Manschettendruck die Blutströmung wieder richtig in Gang kommt. Zwischen Maximaldruck und Manschettendruck bei Wiederbeginn der Strömung besteht also eine erhebliche Distanz von 35 mm Hg; der experimentelle Versuch stimmt somit auch hier vollkommen mit den gemachten Kapillarbeobachtungen überein.

Wir finden somit die theoretischen Ausführungen durch das Experiment vollkommen bestätigt. Worauf es für die Suffizienzprüfung in der Hauptsache ankommt, sei noch einmal hervorgehoben:

Beim suffizienten Kreislauf beginnt der venöse Druck sofort anzusteigen, wenn der Manschettendruck auch nur wenige Millimeter unter dem Maximaldruck steht (was beweist, dass dicht unter dem Maximaldruck die Strömung in den Kapillaren wieder in Gang kommt und damit Venenfüllung und Venendruck zunimmt), während beim insuffizienten Kreislauf der venöse Druck erst bei einer der Insuffizienz proportionalen Distanz zwischen Maximaldruck und Manschettendruck eine Erhöhung erfährt (was beweist, dass die Kapillarströmung erst in bestimmtem Ab-



stand vom Maximaldruck wieder in Gang kommt, da offenbar die Vis a tergo zur Ueberwindung des gesetzten venösen Widerstandes erst bei niedrigerem Manschettendruck, also bei geringerer arterieller Kompression, bei geringerer Abdrosselung des zuführenden Blutstromes ausreicht).

Dem etwaigen Einwand gegenüber, als ob die Erhöhung des venösen Druckes beim Aufblasen über den Maximaldruck eine unbekannte Variable darstelle, weise ich darauf hin, dass in allen drei Versuchen diese Druckerhöhung nur um wenige Millimeter Hg schwankt (1. Versuch 16 mm Druckerhöhung, 2. Versuch 20 mm Hg, 3. Versuch 18 mm Hg, also je 2 mm Hg Differenz). Diese Druckerhöhung ist bei möglichst gleich raschem Aufblasen ziemlich konstant und auf jeden Fall so gering, dass sie in der Norm dicht unterhalb des Maximaldruckes von der arteriellen Pulswelle überwunden wird. Diese Differenz wird sich noch geringer gestalten lassen bei Verwendung einer v. Recklinghausen'schen Druckpumpe, welche mit einem Kolbenschlag die Erreichung des Sperrdruckes ermöglicht. Die eigentliche starke venöse Druckerhöhung erfolgt ja erst nach den Feststellungen, die für die Bewertung der Suffizienz zu machen sind.

Was die Druckerhöhung nach völliger Abstauung über den Maximaldruck hinaus anbelangt, so mag noch darauf hingewiesen werden, dass für die Beurteilung der Kontraktionskraft und des Tonus der arteriellen Gefässe weniger die absolute Druckerhöhung als vielmehr die Zeit massgebend ist, in der sie erfolgt (d. h. die Zeit, die bis zum Aufhören der Blutströmung in den Kapillaren vergeht).

Der Vorteil meiner Methode gegenüber der Venendruckmessung besteht neben der grösseren Einfachheit des unblutigen Verfahrens darin, und die Methode unterscheidet sich von ihr dadurch, dass nicht der Druck in einem bestimmten Gefässgebiet gemessen wird, sondern dass unter direktem Einblick in den Kreislauf selbst als Gradmesser der Suffizienz sozusagen das Produkt aus dem Spiel der hämodynamischen Kräfte (Minutenvolumen und arterielle Kräfte einerseits, venöse Gegenkräfte andererseits) gewonnen wird.

Es wäre nun falsch, daraus den Vorwurf abzuleiten, wir wollten ausgerechnet am periphersten Ende des Kreislaufes, an den Kapillaren, die „Herzkraft" messen. Wir versuchen ja nicht etwa aus statischen oder dynamischen Druckwerten Rückschlüsse auf rein zentrale Kräfte zu machen, sondern wir bestimmen die Suffizienz des Kreislaufes, d. h. das Spiel der gesamten Vis a tergo im arteriellen gegen die Vis frontalis im venösen System. Wir wollen nichts vom Schlag- oder Minutenvolumen wissen, das wir beim Menschen kaum richtig schätzen, geschweige denn messen können, sondern wir wollen lediglich an der Stelle, deretwegen der ganze Kreislauf da ist, nämlich an den Kapillaren nachsehen: genügt er oder genügt er nicht, ist das Druckgefälle ein normales oder ein zu geringes, zur Stauung, d. h. zur Insuffizienz führendes. Dass wir hierbei den Tonus der arteriellen Gefässgebiete, die vasomotorischen Einflüsse mit in Rechnung setzen, scheint uns bei dieser Fragestellung nicht nur kein Fehler, sondern vielmehr ein Vorteil zu sein. Dabei lässt sich aber feststellen, dass der ausschlaggebende

Faktor bei meiner Methode für den Wiederbeginn der Strömung in den Kapillaren die Höhe des dem Vordringen des Blutes aus dem arteriellen in den venösen Schenkel der Kapillaren entgegenstehenden venösen Druckes ist. Dass ihm gegenüber das Verhalten der arteriellen Gefässe eine relativ geringere Rolle spielt, geht aus einer Reihe experimenteller Versuche und Beobachtungen hervor:

1. Eine Aenderung im Resultat einer Suffizienzprüfung tritt nicht ein, ob man nun die peripheren Gefässe durch Kälteeinwirkung zur Kontraktion oder durch Wärmeapplikation zur Dilatation bringt. Solche Versuche lassen zwar im Moment der thermischen Einwirkung eine Aenderung der Blutströmung erkennen (Abkühlung: Verlangsamung, Erwärmung: Beschleunigung), aber die Distanz zwischen Maximaldruck und dem der wiederbeginnenden Strömung wird nicht merklich beeinflusst (zum Unterschied von ähnlichen Versuchen Brösamlen's mit dem Sahli'schen Sphygmobolometer und dem Christen'schen Energometer).

Die Beobachtungen, die bei der Feststellung des arterio-venösen Druckgefälles zu machen sind, werden dementsprechend nicht in gleicher Weise durch vasomotorische Einflüsse gestört, wie die Schlüsse, welche man aus Druck- oder Volumamplitude auf das Herzschlagvolumen zu machen versucht hat. Dieser Satz ist keine aprioristische Behauptung, sondern eine durch das Experiment erhärtete empirische Erfahrung.

2. Die Blutströmung kann bei nervösen Patienten mit Neigung zu kühlen Extremitäten (also zur peripheren Kontraktion) verlangsamt sein. Trotzdem erhält man, wenn keine klinisch nachweisbare Kreislaufinsuffizienz besteht, bei der Suffizienzprüfung die für die Norm ermittelte geringe Distanz zwischen Maximaldruck und dem bei wiederkehrender Strömung. Man sieht in solchen Fällen ausserdem, dass die Strömung durch die Wärme der Lichtstrahlen, durch ein warmes Handbad oder auch schon durch die Zimmerwärme wieder an Geschwindigkeit zunimmt, ohne dass dadurch wiederum die zahlenmässigen Werte, bei denen die Strömung aufhört bzw. wieder einsetzt, im geringsten gegenüber dem vorherigen Zustand geändert werden (siehe Kasuistik).

3. Lokal bedingte Verlangsamung der Strömung organischer Natur (Arteriosklerose) übt nur geringen Einfluss auf den Ausfall der Suffizienzprüfung aus (siehe Kasuistik). Wenn überhaupt Strömung vorhanden ist und keine absolute Stase besteht, bei der man selbstverständlich die Methode nicht anwenden kann, so fallen bei Fehlen der klinischen Erscheinungen der Kreislaufinsuffizienz die Werte innerhalb der Fehlergrenzen nicht anders aus, wie bei kreislaufsuffizienten Personen.

4. Bei Aneurysmen mit verschiedenem Maximaldruck in den beiden Arteriae brachiales bleibt trotzdem die Distanz zwischen Maximaldruck und Wiederbeginn der Strömung rechts und links nahezu dieselbe. Hier würde also der Schluss aus der Druck- oder Volumamplitude auf das Herzschlagvolumen versagen, während die Beobachtung des Druckgefälles auf beiden Seiten den gleichen realen Anhaltspunkt für die Suffizienz oder Insuffizienz des Gesamtkreislaufes ergibt.

Bei allen Methoden dagegen, welche die Amplitude, in welcher Form auch immer (Strasburger, v. Recklinghausen, Sahli, Christen usw.)



als Massstab für die Leistungsfähigkeit des Herzens und damit der Zirkulation überhaupt benutzen, treten bekanntlich grobe Differenzen zwischen rechts und links zutage, sobald Aneurysmen oder beiderseits verschieden starke Sklerosen oder Kälteapplikation links und Wärmeapplikation rechts am Arm vorliegen (Brösamlen).

Daraus geht hervor, dass die Beobachtung des Kreislaufes im Kapillargebiete zwar interessante Einblicke ins Vasomotorenspiel gewährt, dass aber doch der Ausfall der angegebenen Suffizienzprüfung in Gestalt der Bestimmung des Druckgefälles von ihm nur wenig beeinflusst zu werden scheint.

Wir sind somit in der Lage, Herz- und Gefässtätigkeit in ihrer Gesamtwirkung beurteilen zu können, wie sie für die Durchströmung des Gewebes, für den Stoff- und Gasaustausch in ihm, in erster Linie in Betracht kommt. Ein Kreislauf ist suffizient, wenn er die genügende Gewebsdurchblutung gewährleistet, anderenfalls ist er insuffizient. Da wir mit unserer Methode für die Güte dieser Gewebsdurchblutung einen Massstab gewinnen können, nennen wir sie demgemäss nicht Funktionsprüfung des Herzens, sondern — einer Anregung Professor Otfried Müller's folgend: „Suffizienzprüfung des Kreislaufes".

Erscheint jemanden die Basis für die Beurteilung der Suffizienz des Kreislaufes, wie man sie bei der Bemessung an den Kapillaren eines Armes gewinnt, zu schmal und ist er der Meinung, man müsse die Frage auf breiter Grundlage behandeln, weil lokale Störungen vorliegen könnten, welche das Resultat beeinflussen, so bleibt ihm unbenommen, eine Nachkontrolle am anderen Arm oder am Bein vorzunehmen und sich zu überzeugen, ob er an diesen anderen Stellen zu entgegengesetzten Resultaten gelangt.

Gang der Untersuchung.

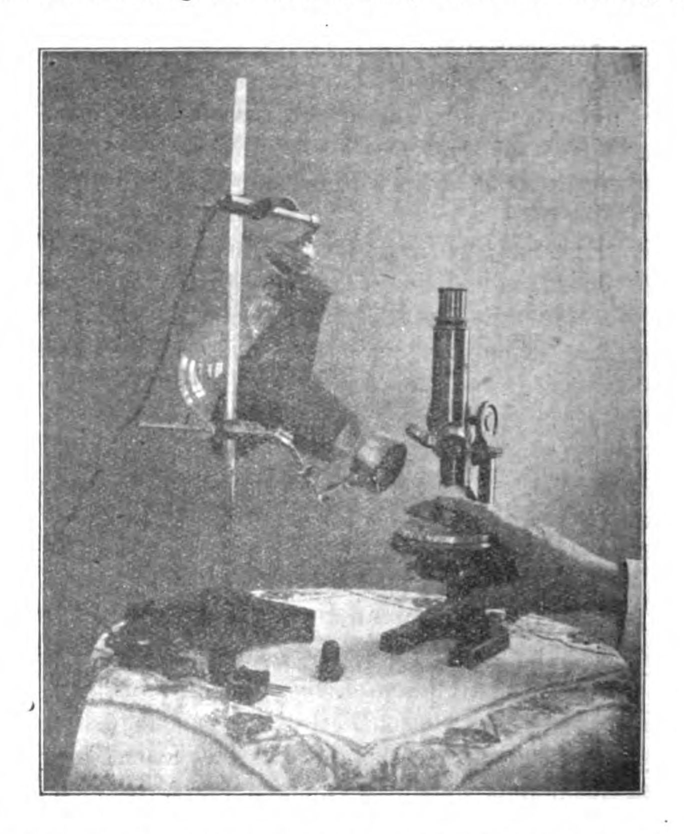
Der Gang der funktionellen Suffizienzprüfung gestaltet sich folgendermassen:

Unter auffallendem kräftigem Licht, das mittels Sammellinse auf die zu beobachtende Stelle konzentriert wird, beobachtet man nahe dem Nagelrand mittelst des Mikroskops mit der schwachen Vergrösserung die Kapillaren, nachdem man an dieser Stelle durch Auftropfen von Zedernöl die Epidermis zur Transparenz gebracht hat [vgl. umstehende Abbildung[1])]. Sucht man eine Stelle aus, wo die absterbende Epidermisschicht sich flach und unverletzt über die Lunula des Nagels schiebt, so sieht man die Kapillarschleifen wundervoll in horizontalem Verlauf und kann in ihnen die Blutströmung leicht und gut beobachten. Dass in der Norm diese Strömung kontinuierlich und von erheblicher Geschwindigkeit ist, habe ich schon mehrfach eingehend beschrieben (71, 72). Nun legt man die in Verbindung mit dem Riva-Rocci'schen Blutdruckapparat stehende v. Recklinghausen'sche Armmanschette an und erhöht in ihr durch möglichst schnelles Aufblasen der Manschette den Druck von vornherein über den

1) Stativ mit Lampe und Linse, sowie Lager für den Finger liefert Universitätsmechaniker Albrecht in Tübingen.



voraussichtlichen Maximaldruck (meist blase ich bis 200 mm Hg auf). Beobachtet man dabei die Strömung in den Kapillaren (am besten fixiert man eine Schlinge, an der die Blutströmung besonders gut zu sehen ist), so wird man bald gewahr werden, dass sich unter Anstauung des venösen Schenkels der Kapillaren die Blutströmung verlangsamt, „körnig“ wird und demnächst zum Stillstand kommt. Dann lässt man (mit Quetschvorrichtung) ganz langsam Millimeter für Millimeter den Druck im Röhrensystem absinken und stellt den Manometerstand fest, bei dem die Strömung in den Kapillaren wieder in Gang kommt; darnach bestimmt man den Maximaldruck in der gewöhnlichen Weise. (Die nachträgliche Maximaldruckbestimmung hat den Zweck, dass die vorhergehende Be-



stimmung nicht durch die Kenntnis des Maximaldrucks beeinflusst wird). In der Norm wird man dann zwischen Maximaldruck und dem bei Wiederbeginn der Strömung herrschenden Druck nur wenige Millimeter Differenz finden, während die Distanz zwischen den beiden Werten um so mehr zunimmt, je stärkere Insuffizienz des Kreislaufs besteht. Da leichte Insuffizienzen in der Ruhe verborgen bleiben können (latente oder relative Insuffizienz), so haben wir späterhin die Prüfung erst in der Ruhe vorgenommen und sie sodann (unter zeitweiliger Lösung der Schlauchverbindung der Manschette) nach Leistung einer bestimmten Arbeit (Treppensteigen, Kniebeugen) wiederholt.

Für gewöhnlich (und gerade bei Herzinsuffizienten offenbar wegen der Stauung besonders oft) findet sich fast stets der eine oder andere

Finger mit den oben erwähnten günstigen Untersuchungsbedingungen und zwar eignet sich erfahrungsgemäss besonders der linke Ringfinger hierzu. Fällt die Epidermis steil ab gegen den Nagel, so ist die Untersuchung erschwert, einmal, weil die Gefässe dann mehr vertikal verlaufen und andererseits, weil sich bei dem auffallenden Licht gern störende Reflexe bemerkbar machen. Man findet in solchen Fällen mehr seitlich am Nagelrand trotzdem meist geeignete Stellen, die Reflexe verschwinden bei Anwendung verschiedener kleiner Kunstgriffe: Ausfüllung des ganzen Nagelrandes mit Oel, Veränderung der Distanz der Sammellinse, Bedeckung oder Abblendung der oberen Linsenpartien, Schrägstellung des zu beobachtenden Fingers.

Zur Ruhigstellung des Fingers benutze ich ein kleines Lager, das auf jeden Mikroskoptisch ohne weiteres aufzusetzen ist.

Die ganze Untersuchung gestaltet sich viel einfacher, als dies bei ausführlicher Beschreibung erscheinen mag. Sie ist in wenigen Minuten von einem Untersucher auszuführen.

Weitere Vorteile der Methode.

Auf einige Vorteile der Methode sei noch besonders hingewiesen:

Sie zeichnet sich zunächst durch Einfachheit aus, sowohl was die Apparatur als auch die Technik anlangt. Jeder praktische Arzt, der im Besitz eines Mikroskops und eines Riva-Rocci'schen Blutdruckapparates ist, kann sich ohne weiteres der Methode bedienen. Eine ordentliche Lichtquelle wird stets zur Verfügung stehen (es genügt auch Glasglühlicht), ebenso eine kleine Sammellinse, die am Stativ der Beleuchtungsvorrichtung oder am Mikroskop selbst mit kleiner Mühe adaptiert werden kann. Ein Lager für den Finger ist wünschenswert, aber nicht unbedingt notwendig, auch leicht zu konstruieren.

Die Technik der Methode bereitet dem Untersucher, sofern er halbwegs mit dem Mikroskop Bescheid weiss und sich etwas auf die speziellen Verhältnisse eingearbeitet hat, keine Schwierigkeit.

Die Suffizienzprüfung kann somit von jedem Arzt in der Sprechstunde vorgenommen werden. Er braucht keine Assistenz, keine besonderen Vorbereitungen, die Untersuchung erfordert geringen Zeitaufwand, ist endlich denkbar schonend für den Patienten, alles Vorteile gegenüber den oft sehr komplizierten und zeitraubenden sonstigen Methoden der Funktionsprüfung.

Ein Hauptvorteil der Methode ist m. E. darin zu erblicken, dass sie einen direkten Einblick in den Kreislauf selbst vermittelt. So lassen sich eine ganze Reihe von Kreislaufstörungen auf den ersten Blick schon ohne alles weitere erkennen. Während die normalen Kapillaren sich als längliche mehr oder weniger gewundene Kapillarschleifen darstellen mit etwas schmalerem arteriellen zuführenden und etwas breiterem venösen abführenden Schenkel, mit gleichmässiger, schneller kontinuierlicher Blutströmung, erkennen wir bei Störungen des Kreislaufs Veränderungen der Kapillaren selbst wie der in ihnen herrschenden Blutströmung (an dieser Stelle kann nur das Wichtigste hierüber in Kürze mitgeteilt werden).



Bei Stauung infolge von Herzinsuffizienz sind die Strömungsverhältnisse in den Kapillaren im Sinne der Verlangsamung der Blutströmung verändert. Dadurch wird sie viel deutlicher erkennbar, als die normale kontinuierliche Strömung und zwar dadurch, dass bei verlangsamter Blutströmung die korpuskulären Elemente sich zusammenballen. Dadurch entstehen Konglomerate, die der Strömung ein gekörntes Aussehen geben, weshalb sie in diesen Fällen als „körnige Strömung" bezeichnet wird. Neben der verlangsamten Strömung besteht bei Stauung weiterhin eine andere Grundtönung des Gewebes: anstatt hellrosa erscheint das Gewebe dunkelrot bis zyanotisch gefärbt. Die venösen Gefässzweige selbst treten infolge ihrer vermehrten Füllung stärker hervor und geben einen besseren Kontrast als in der Norm; weiterhin sind die venösen Schenkel der Kapillaren infolge der Stauung verbreitert und häufig auch stärker gewunden; bei stärkerer Stauung treten dann noch die Venen des subpapillären Venenplexus unter den Kapillaren hervor: alles in allem ein Bild, das auf den ersten Blick erkannt und leicht im Sinne der Kreislaufstörung, der Stauung gedeutet werden kann. (Man sieht somit die Zyanose mikroskopisch eher wie makroskopisch. Eine Stauung lässt sich also auf diesem Weg früher erkennen, was für frühzeitige therapeutische Massnahmen wichtig ist).

Das Bild bei sonstigen Kreislaufstörungen und Gefässveränderungen sei hier im Zusammenhang nur kurz angedeutet.

Bei Hypertonie ohne Dekompensation ist die Strömungsgeschwindigkeit im Gegensatz zur Stauung vermehrt, das Blut jagt geradezu durch die Kapillaren, die Kapillaren selbst sind dabei verlängert.

Bei Aorteninsuffizienz sind direkt an den Kapillaren pulsatorische Schwankungen des Blutstroms zu beobachten.

Bei Mitralstenose ist der venöse Schenkel besonders weit (infolge der fast immer bestehenden Stauung im venösen System), ebenso in noch vermehrtem Masse bei Pulmonalstenose.

Vasomotorische Störungen auf nervöser Basis lassen sich gut beobachten; bei ihnen wechselt das Bild: bald sind die arteriellen Schenkel der Kapillaren sehr eng (namentlich bei kalten Extremitäten), bald wieder weit. Dabei wechselt natürlich entsprechend die Strömung, (in Kälte vermindert, in Wärme vermehrt), während sie bei organischen Störungen viel konstanter bleibt.

Bei Arteriosklerose sind die Kapillaren verlängert und stärker geschlängelt als in der Norm; je hochgradiger die arteriosklerotischen Störungen sind, desto schmaler werden die Kapillaren und desto langsamer die in ihnen herrschende Strömung, bis zur Stase in den schwersten Fällen.

Bei der gerade jetzt eine so bedeutende Rolle spielenden Präsklerose im Sinne von Basch und Huchard, deren Beurteilung und Abgrenzung von rein nervösen, funktionellen Störungen so grosse Schwierigkeiten bereitet, sind Veränderungen bald mehr im Sinne der Hypertonie, bald mehr im Sinne der Arteriosklerose nachweisbar:



die Kapillaren sind verlängert und abnorm stark geschlängelt, die Strömung ist bei Präsklerose meist noch gut erhalten, ja bei der häufigen Kombination der Präsklerose mit Blutdrucksteigerung ausgesprochen hypertonisch.

Bei der sog. „juvenilen Sklerose", die häufig mit Tropfenherz und allgemeiner Asthenie des Gefässsystems einhergeht, sind ganz ähnliche Störungen und Veränderungen an den Kapillaren sehr oft schon in überraschend jungen Jahren festzustellen. Die Träger dieser Konstitutionsanomalie stellen das Hauptkontingent der anlässlich der Beurteilung der Dienstfähigkeit jetzt besonders zahlreichen Fälle dar, bei welchen die Diagnose zwischen nervös funktionell oder organisch bedingten Herzbeschwerden schwankt. Gerade zur richtigen Beurteilung dieser schwerwiegenden Frage erscheint die beschriebene Methode durch direkte Beobachtung des Gefässsystems an wichtiger Stelle wie durch die Möglichkeit der Suffizienzprüfung von praktischem Wert.

Kasuistik.

Zum Schluss sei noch eine möglichst kurze Kasuistik der seither untersuchten Fälle gegeben. Ausser den hier niedergelegten 148 habe ich noch sehr zahlreiche, nicht schriftlich fixierte Suffizienzprüfungen gemacht, so dass deren Gesamtzahl 200 sicher übersteigt. Viele dieser Untersuchungen wurden, um den praktischen Wert der Methode zu prüfen, an Patienten der Privatsprechstunde meines Chefs, Herrn Prof. Dr. O. Müller, ausgeführt. Die Mehrzahl der Untersuchten stellen aber Soldaten dar, welche zur Beobachtung ihres Kreislaufs und Begutachtung ihrer Dienstfähigkeit in unsere Beobachtungsstation eingewiesen wurden. Gerade bei diesen Fällen hat die Methodik der Suffizienzprüfung oft überraschende und für die ganze Beurteilung der Sachlage ebenso zweckdienliche wie wichtige Resultate ergeben.

In den Tabellen sind die Fälle in gebotener Kürze, nach einheitlichen Gesichtspunkten und nach einzelnen Krankheitsformen zusammengestellt. Am Schluss sollen die wichtigsten Fälle noch etwas ausführlicher Erwähnung finden. Bei Lazarettinsassen ist der Name Kursiv, bei Fällen mit näherem Kommentar die Nummer fett gedruckt. In der Rubrik „Suffizienzprüfung" bedeutet die erste Zahl den arteriellen Maximaldruck, die zweite den Manschettendruck bei Wiederbeginn der Strömung in den Kapillaren. In den Fällen mit zwei Prüfungsresultaten bedeutet a) in Ruhe b) nach Anstrengung, die im Treppensteigen (27 Treppenstufen) oder in einer bestimmten Anzahl Kniebeugen (10 mal) bestand. In den Fällen mit einem Prüfungsergebnis ist dasselbe, wenn nichts anderes bemerkt, in Ruhe erhalten worden.

Die klinische Diagnose ist so präzisiert, wie sie vom einweisenden Arzt gestellt wurde. Sie entspricht nicht der endgültigen Stellungnahme der Klinik. Das endgültige klinische Urteil deckte sich vielmehr in der Regel mit den Ergebnissen der Kapillardiagnose in letzter Spalte.



Lfd. Nr.	Name	Alter Jahre	Klin. Diagnose des einweisenden Arztes	Kapillarbeobachtung	Suffizienzprüfung	Kapillardiagnose
			1. Normal.			
1	*Dr. H.*		Gesund.	o. B. Tadellose Strömung.	120/115	Normal.
2	*H.*		Kreislauf o. B., manchmal subjektive Herzbeschwerden.	o. B.	140/120	Noch eben in der Grenze des Normalen.
3	*P. B.*		Muskelrheumatismus.	o. B.	135/130	Normal.
4	*A. S.*		Zystitis.	o. B.	110/110	do.
5	*R. R.*		Anazidität.	o. B.	130/120	do.
			Bei einer grossen Reihe Gesunder gleiche Resultate; der Einförmigkeit halber nicht weiter niedergelegt.			
			2. Neurosis cordis.			
6	*E. W.*	38	Vagotonie. Neurosis cordis.	Prolongierte Schlingen. gute Strömung.	a) 115/110 b) 125/120	Keine Insuffizienz. Präsklerose.
7	*J. W.*	38	Nervöse Herzstörung.	zieml. geschlängelt, sonst o. B.	130/120	Keine Insuffizienz. Präsklerose.
8	H. L.	32	Neurosis od. Myokarditis?	Stark verlängert und geschlängelt, gute Strömung.	a) 115/105 b) 125/115	Keine Insuffiz., aber Präsklerose.
9	*A. W.*	33	Neurasthenie mit Herzbeschwerd.	o. B.	a) 110/100 b) 130/120	Keine Insuffizienz.
10	*K. K.*	27	Neurasthenie, früher als Herzschwäche begutachtet.	o. B., aber träge Strömung.	a) 120/110 b) 140/120	An der Grenze des Normalen.
11	*L. G.*	27	Neurosis cordis.	Viel gewundene Kapillaren, Strömung gut.	a) 120/115 b) 120/80	Leichte Insuffizienz (latent).
12	J. E.	17	Masturbationsherz.	Zart und gewunden.	a) 120/110 b) 130/115	Keine Insuffizienz.
13	C. D.	50	Angina pectoris vera aut falsa? (Neurosis?)	Starke Kontraktionen der arteriellen Schenkel, sonst o. B.	a) 113/110 b) 125/123	Keine Insuffiz., bestätigt durch späteres völliges Wohlergehen.
14	*J. M.*	25	Neurosis cordis.	Etwas träge Strömung sonst o. B.	a) 115/105 b) 125/95	Leichte Insuffiz. latent.
15	*B. K.*	22	Nervöse Herzbeschwerden.	Vasomot. Strömungen: schlechte Strömung ohne Stauung.	a) 120/115 b) 145/140	Keine Insuffizienz. Vasoneurose.
16	*K. W.*	31	Neurosis cordis.	o. B.	a) 115/110 b) 140/140	Keine Insuffizienz.
17	*Th. W.*	38	Myokarditis oder Neurosis?	o. B., langsame Strömung.	a) 125/125 b) 135/130	do.
18	M. J.	59	Neurasthenie.	o. B.	a) 130/128 b) 148/140	do.
19	K. S.		Neurosis od. Myokarditis?	o. B.	a) 135/130 b) 140/135	do.
20	*W. H.*	40	Neurosis. Präsklerose?	Häufig abnorme Schlängelung, sonst o. B.	a) 125/115 b) 130/120	Präsklerose.
21	*K. G.*	26	Neurosis cordis?	Venöser Schenkel leicht gestaut.	a) 123/110 b) 138/110	Leichteste Insuffizienz (latent).
22	*F. v. L.*	41	Hysterie. Adipositas.	Leichte Stauung im venösen Schenkel.	140/105	Leichteste Insuffizienz (Adipositas).
23	*W. O.*	45	Herzneurose.	o. B.	145/140	Keine Insuffizienz.
24	F. H.	43	Hysterische „Herzschwäche“.	Etwas langgestreckt, sonst o. B.	120/115	do.
25	*G. F.*		Nervöse Herzbeschwerden.	o. B.	130/110	An der Grenze der Suffizienz.



Lfd. Nr.	Name	Alter Jahre	Klin. Diagnose des einweisenden Arztes	Kapillarbeobachtung	Suffizienz-prüfung	Kapillardiagnose
26	*H. M.*	32	Vasoneurose.	Starke Kaliberschwankungen (Vasomotor., Uebererregbarkeit).	a) 120/115 b) 120/115	Vasomotorische Uebererregbark., keine Insuffizienz.
27	*J. A.*, Potus u. Metzger!		Herzneurose.	Weite u. langgezogene Schlingen bei tadelloser Strömung.		Keine Insuffizienz (Alkoholiker?)
28	*St.*	43	do.	o. B.	130/120	Keine Insuffizienz.
29	*A. Sch.*	27	Neurosis cordis.	Etwas weite Kapillaren (schwitzt eben!), sonst o. B.	135/130	do.
30	A. G.	30	Herzneurose oder beginnende Insuffizienz?	o. B. Tadellose Strömung.	120-125/115	do.
31	G. R.	41	Herzinsuffizienz?	o. B.	125/125	do.
32	A. R.	38	Neurosis cordis (v. anderer Seite Aortitis).	o. B.	110/100	do.
33	A. Sch.	42	Neurasthenie. Debilitas cordis.	Art. Schenkel etwas kontrahiert (Vasomotoriker).	145/140	do.
34	Dr. B.	42	Neurasthenie oder Herzinsuffizienz?	o. B.	135/130	do.
35	*Sch.*	37	Neurosis cordis.	o. B.	135/130	do.
36	*R.*	37	do.	Strömung mässig.	140/100-110	Leichte Insuffiz.
37	*J.*	25	Herzbeschwerden bei allgemeiner Körperschwäche.	Stark veriäng. Schlingen, schlechte Strömung.	140/100	Leichte Insuffiz. Asthenie des Gefässsystems.
38	*R.*	30	Neurosis cordis?	Nichts Besonderes.	130/100	Leichte Insuffiz.
39	*B.*	29	Herzneurose.	Etwas träge Strömung, bei geringer Verbreiterung des venösen Schenkels.	140/110-115	do.
40	*M.*	28	Neurosis cordis et vasorum.	Schenkel kontrahiert, venöser Schenkel ziemlich weit: Strömung nicht sehr gut.	150-160/150	Gefässneurose, keine Insuffiz.
41	*W.*	40	Neurosis cordis.	o. B.	140/130	Keine Insuffizienz.
42	*M.*	40	do.	o. B.	110/100	do.
43	*B.*	23	Herzneurose. Vasomotorismus.	Kontraktion der arter. Stauung im venösen Schenkel (Akrozyanose!) Periph. bedingt!	135/120	do. Vasomotorik.!
44	R. D.		Asthenie. Fragl. Vitium.	Schlecht entwickelte Kapillaren, keine gute Strömung.	120/110	Asthenie des Gefässsystems. Keine Insuffizienz.
45	F. W.	32	Neurasthenie.	Normale Schlingen, aber fadendünne arter. Schenkel.	135/130	do. Vasoneurose.
46	*Sch.*		Neurasthenie. Debilitas cordis?	o. B.	125/110	Keine Insuffizienz.

3. Basedow.

Lfd. Nr.	Name	Alter Jahre	Klin. Diagnose des einweisenden Arztes	Kapillarbeobachtung	Suffizienz-prüfung	Kapillardiagnose
47	*O. B.*	32	Fragl. Basedow. Herzinsuffizienz.	Vasomotor. bedingte träge Strömung, sonst o. B.	a) 110/105 b) 115/110	Keine Insuffiz., kein Basedow. (Beschwerden wohl d. Struma).
48	*W. M.*	21	Tachycardia (Basedow?)	Vasomotorismus, weite, stark gefüllte Kapillaren	a) 125/125 b) 130/120	Keine Insuffizienz. Basedow wahrscheinl.
49	*K. B.*	32	Basedow m. Atembeschwerden.	Weite, stark gewundene Kapillaren; wechselnde Strömung.	a) 130/120 b) 145/135	Basedow. Keine Insuff. (Atembeschwerden wohl durch Struma bedingt.)

Lfd. Nr.	Name	Alter Jahre	Klin. Diagnose des einweisenden Arztes	Kapillarbeobachtung	Suffizienzprüfung	Kapillardiagnose
50	A. F.	29	Fragl. Basedow. Leichte Dilatation nach links.	Spärlich entwickelte Kapillaren, sonst o. B.	a) 140/135 b) 152/130	An der Grenze der Suffizienz. Kein Basedow.
51	Frl. W.	50	Basedow? Myomherz. Klimakter. vasomotor. Beschwerden.	Kapillaren o. B., gute Strömung.	160/130	Leichte Insuff. (schon i. Ruhe). Kein Basedow.
52	E.		Basedow oder Mitralinsuffizienz.	Zahlr. Schlingen sehr weit bei tadelloser Strömung.	110/110	Basedow. Keine Insuffizienz.

4. Myokarditis, Herzinsuffizienz.

Lfd. Nr.	Name	Alter Jahre	Klin. Diagnose des einweisenden Arztes	Kapillarbeobachtung	Suffizienzprüfung	Kapillardiagnose
53	F. W.		Herzinsuffizienz, Emphysem, Bronchitis.	Stauung d. venösen Schenkel, körnige Strömung.	120/ 30!	Beträchtl. Insuffiz.
54	L. R.	30	Myokarditis? Viel funktionelle Züge im Bild.	o. B. Keine Stauung.	125/ 90	Leichte Insuffizienz.
55	*P. H.*	42	Myokarditis und Aortitis luetica.	Stark gewundene gestaute Schlingen, fast Stase, Plex. subpap. tritt hervor.	130/ 50!	Beträchtl. Insuffiz.
56	*R. F.*	36	Abgelaufene Polyarthritis. Myokarditis?	Etwas geschlängelt, sonst o. B., keine Stauung.	a) 110/105 b) 120/120	Keine Insuffizienz.
57	B. Sch.	41	Herzinsuffizienz. Myokarditis.	Stark erweiterte Kapillaren, Strömung ganz gut (Digitalis)	a) 160/100 b) 160/ 90	Deutl. Insuffizienz.
58	*H. D.*	32	Myokarditis?	Zieml. weite Kapillaren, z. T. stark gewunden, gute Strömung.	a) 115/105 b) 135/120	Keine Insuffizienz. Juvenile Sklerose?
59	*L. S.*	21	Herzhypertrophie. Adipositas.	Weite, grosse, stark gewundene Kapillaren.	a) 130/ 90 b) 150/110	Leichte Insuffiz.
60	*M. B.*	28	Myokarditis bei chron. Tonsillitis.	Venöser Schenkel deutl. erweitert, Strömung gut.	a) 120/110 b) 150/115	Leichte Insuffiz. nach Anstreng. (latente Insuffizienz)
61	*S. Sch.*	32	Dilatatio cordis. Fragl. Insuffiz.	Deutl. Erweiterung d. venösen Schenkel, Stauung.	a) 135/120 b) 155/ 65!	Deutl. Insuffizienz nach Anstrengung.
61a	*Derselbe*		Nach Strophanthus.	Venöser Schenkel noch erweitert, Strömung besser als früher.	a) 120/120 b) 140/125	Entschiedene Besserung (objektiv u. subjektiv).
62	A. W.	40	Adipositas. Fragl. Herzinsuffizienz?	Zarte Kapillaren, gute Strömung.	a) 112/110 b) 118/115	Keine Insuffizienz.
63	*W. L.*	38	Debilitas cordis mit gering. Herzhypertrophie.	Venöser Schenkel leicht gestaut, schlechte Strömung.	a) 140/120 b) 135/ 70	Deutl. Insuffiz. n. Anstrengung.
64	*H. B.*	28	Abgelaufene Myokarditis.	Kapillaren etwas weit (hat vorh. gebadet!) sonst o. B.	a) 140/130 b) 160/150	Keine Insuffizienz.
65	*E. G.*	27	Debilitas cordis. Adipositas.	Nichts Besonderes.	155/145	Insuff. n. Anstreng.
66	F. S.	52	do. Herzinsuffizienz.	Auffallend starke Schlängelung, sonst o. B.	145/140 (n. 100 m. Gehen).	Keine Insuffizienz. Sklerose?
67	W. Sch.	55	do. Fragl. Nephritis.	Venöse Schenkel mässig gestaut, schlechte Strömung.	180/ 50 (schon in Ruhe.)	Beträchtl. Insuff., kein Zeichen für Nephritis.
68	Frl. K.		Herzinsuffizienz.	Zyanot. Untergrund, sehr träge Strömung, gestaute Schlingen.	170/ 40 (nach Anstreng.)	Deutl. Insuffiz.
69	J. A.	44	Klimakter. Myom. Herzinsuffizienz.	Gut gefüllt, sonst o. B. Strömung gut.	a) 145/140 b) 180/175	Keine Insuffizienz.



	Name	Alter Jahre	Klin. Diagnose des einweisenden Arztes	Kapillarbeobachtung	Suffizienzprüfung	Kapillardiagnose
	A. A.	32	Leichte Insuffiz.	Schlecht entwickelte Kapillaren, sehr schnelle Strömung.	a) 125/120 b) 150/115	Leichte latente Insuffizienz.
	F. W.	38	Adipositas. Herzinsuffizienz?	Venöse Schenkel gestaut, träge Strömung, Untergrund leicht zyanotisch.	130/100 (in Ruhe)	Leichte Insuffizienz.
	Frl. Sch.	50	Myom. Adipositas. Fragl. Insuffiz.	o. B.	a) 130/120-130 b) 130/120	Keine Insuffizienz.
	Fr. R.	36	Fragl. Insuffizienz.	o. B., tadellose Strömung.	118/115	do.
	Pf. S.	41	Herzinsuffizienz. Myokarditis.	Venöse Schenkel gestaut, schlechte Strömung.	110/30-30	Deutl. Insuffiz.
a	Derselbe		Nach ärztlich. Behandl. in einem Kurort.	o. B., gute Strömung.	150/142	Entschiedene Besserung (auch subjekt.)
5	Fr. W.	58	Herzinsuffizienz. Emphys., Bronchitis.	Sehr schlechte Strömung.	140/10! (in Ruhe)	Starke Insuffiz.
6	G. K.	59	Herzinsuffizienz. Emphys., chron. Bronchitis.	Venöse Kapillarschenkel gestaut, sehr schlechte Strömung.	140/0-10!	do.
7	E. B.	66	Myodegeneratio cordis.	Venöse Schenkel gestaut, schlechte Strömung.	165/ 60	Deutliche Insuffiz.
8	M.		Herzinsuffizienz.	Sehr träge Schlingen, venöse Schenkel gestaut.	140/ 40	do.
9	St. (17. 4. 1916)	26	Stauungsalbuminurie od. Nephrit.?	Schlechte, körnige Strömung, sonst o. B.	Wegen mangelhafter Strömung Suffizienzprüfung an diesem Tag misslungen. S. Nr. 80.	
80	Derselbe (19. 4. 1916)		do.	Wieder schlechte Strömung, sonst o. B.	130/100 (in Ruhe)	Insuffiz., keine Zeichen für Nephritis.
81	Bl.	54	Chron. Bronchitis. Emphysem. Dilatation.	Sehr deutliche Stauung der venösen Schenkel, träge Strömung.	130/ 50	Deutliche Insuffizienz.
82	Sch.	52	Insuffizienz?	Keine wesentl. Stauung.	130/110	Keine deutl. Insuffiz.
83	*P. R.*	28	Myokarditis (frustrane Kontrakt.)	Keine sehr gute Strömung.	140/100	Insuffizienz.
84	*E. W.*	21	Angebl. Endokarditis n. Scharlach.	Schlingen und Strömung o. B.	145/135	Keine Insuffizienz.
85	*Th. W.*		Geringe Dilatat.	Breite, beträchtlich geschlängelte Kapillaren, gute Strömung.	135/110	Noch an d. Grenze d. Suffiz., Präsklerose?
86	F. G.	49	Myocarditis chron. m. Hypertension.	Hypertonie, verlängerte gestaute Schlingen.	170/25!	Deutliche Insuffiz.
86a	Dieselbe		Nach Digitalisbehandl. objekt. u. subjekt. Besser.	Strömung besser.	170/65-70	Somit Besserung d. Insuffizienz.

5. Präsklerose, Juvenile Sklerose.

	Name	Alter	Klin. Diagnose	Kapillarbeobachtung	Suffizienzprüfung	Kapillardiagnose
87	*J. G.*	25	Tropfenherz. Juvenile Sklerose.	Langgezogene Schlingen, träge körnige Strömung.	153/ 80	Juvenile Sklerose Mässige Insuffiz.
88	H. B.	46	Vagotonie. Sklerose?	Verlängert, geschlängelt, teilw. enge Kapillaren mit körniger Strömung.	a) 135/115 b) 150/115	Beginnende Sklerose, mässige Insuffiz.
89	*K. B.*	36	Leichte Hyperton. Rigide Arterien.	Schmal und lang.	a) 140/140 b) 160/110	Präsklerose, leichte Insuffizienz.
90	*K. W.*	20	Juvenile Sklerose. Rigide Arterien. Blutdrucksteiger.	Stark verläng. u. geschlängelte Kapillaren mit wechselnd. Strömung.	a) 145/125 b) 145/115	Juvenile Sklerose. Leichte Insuffizienz.

Lfd. Nr.	Name	Alter Jahre	Klin. Diagnose des einweisenden Arztes	Kapillarbeobachtung	Suffizienz-prüfung	Kapillardiagnose
91	*L. N.*	31	Präsklerose. Debilitas cordis.	Mässig verlängert u. geschlängelt, ungenügende Strömung.	a) 140/ 80 b) 170/110	Präsklerose. Mässige Insuffizie[illegible]
92	*M. M.*	35	Juveniles Cor.	o.B. Stromverlangsamung.	a) 120/105 b) 142/115	Leichte Insuffizie[illegible]
93	*K. Sch.*	40	Präsklerose.	Beträcht. Schlängelungen bei sehr guter Strömung.	135/130	Präsklerose, keine Insuffizienz.
94	Fr. Sch.		Präsklerose. Frgl. Insuffizienz.	Schmale, häufig geschlängelte Kapillaren, träge Strömung.	150/145 (nach 30 Stufen)	do.
95	Cl. B.	65	Beg. Arteriosklerose. Frage, ob Insuffizienz.	Schmal, sämtl. geschlängelt, tadell. Strömung.	140/135 (nach 30 Stufen)	Mässige Arterio[illegible]rose, keine Insu[illegible]
96	K.	47	Beg. Arterioskler. Fragl. Herzinsuff.	Alle Kapillaren mehrfach und stark geschlängelt, träge Strömung.	135/125	Beginnende Arte[illegible]sklerose, keine Insu[illegible]
97	*F. K.*		Fragl. Herzinsuff. Asthen. Gefässsystem.	o. B., nur träge Strömung.	130/ 85	Leichte Insuffi[illegible] keine Sklerose.
98	*K. B.*	41	Fragl. Insuffizienz. Fragl. Sklerose?	Mässig in die Länge gezogen, langsame Strömung.	112/ 90	Keine Insuffiz., Pr[illegible]sklerose?

6. Arteriosklerose.

Lfd. Nr.	Name	Alter Jahre	Klin. Diagnose des einweisenden Arztes	Kapillarbeobachtung	Suffizienz-prüfung	Kapillardiagnose
99	E. St.	61	Arteriosklerose. Herzinsuffizienz.	Träge Strömung, mässige Stauung, viele gewundene Schlingen.	150/ 30	Deutliche Insu[illegible] Arteriosklerose.
100	R. R.	57	do.	Verläng. gestaute Schlingen, sehr träge, partiell aufgehobene Strömung.	160/100	Insuffizienz, Arteriosklerose.
101	K. L.	70	Herzinsuffizienz. Arteriosklerose.	Venöse Schenkel gestaut, sehr träge Strömung.	140/20!	Schwere Insuff[illegible]
102	v. F.	70	Hypertonie. Herzinsuffizienz.	Mässig verlängerte, geschlängelte Kapillaren, Stauung, träge Strömung	190/100	Herzinsuffizienz. Arteriosklerose.
103	C. Sch.	55	Insuffizient. cordis. Hypertonie.	Zieml. gewundene, ordentliche Strömung.	170/160 (digitalisiert)	Keine Insuffizienz.
104	G. V.	43	Neurasthenie oder Arteriosklerose?	Stark veräng. Kapillaren, weniger geschlängelt.	a) 120/110 b) 150/130	Beginnende Arterio[illegible]sklerose, keine Insuffizienz.
105	L. H.	64	Beginn. Arteriosklerose. Leichte Insuffizienz.	Schmale, verlängerte Schlingen, keine stärkere Stauung.	a) 150/135-140 b) 180/140	Arteriosklerose. Leichte Insuffizie[illegible]
106	E. G.	52	Aorten- u. Koronarsklerose.	Geschlängelt, gestaut, verlangsamte Strömung.	200/20-20	Starke Insuffizie[illegible]
107	H.	65	Insuffizient. cordis. Arteriosklerose.	Venöse Schenkel gestaut, teilweise völlige Stase!	150/ 30	Beträchtl. Insuffi[illegible]
108	J. K.	64	do.	Enorme Verlängerung u. Schlängelung, träge Strömung.	110/ 90 (digitalisiert)	Keine Insuffizienz. Arterioskler[illegible]
109	W. F.	68	Herzinsuffizienz? Koronarsklerose.	Stark veräng., schmale Schlingen, keine Stauung	140/120 (digitalisiert)	Keine Insuffizienz. Arteriosklerose
110	L.	66	Leichte Arteriosklerose. Herzinsuffizienz?	Veräng., arter. Schenkel teilweise sehr schmal, keine Stauung.	120/115	do.



Name	Alter Jahre	Klin. Diagnose des einweisenden Arztes	Kapillarbeobachtung	Suffizienzprüfung	Kapillardiagnose
7. Hypertonie (ohne Nephritis).					
G. W.	64	Hypertonie. Herzinsuffizienz.	Weite grosse Schlingen stark gewunden, Stauung im venösen Schenkel.	170/ 40 (nach Treppensteigen)	Insuffizienz bei Hypertonie.
E. F.	35	Hypertonie. Insuffizienz.	Starke Schlängelung Erweiterung, verlangsamte Strömung.	165/ 80 (nach Treppensteigen)	do.
H. V.	38	Funktion. Hypertension. Fragl. Insuffizienz.	Jagende Strömung, starke Schläng., keine Stauung.	160/135	Leichteste Insuffiz.
M. P.	58	Funktion. Hochdruck. Fragl. Insuffizienz.	Mässig prolongiert, wechselnde Strömung.	170/160	Keine Insuffizienz.
M. W.	38	Hypertonie. Insuffizienz.	Stark geschlängelte, verläng. gestaute Schlingen.	175/110	Insuffizienz.
E. H.	50	Hypertonie. Fragl. Insuffizienz.	Erweiterte, geschlängelte Kapillaren, gute Strömung.	170/150	Keine Insuffizienz.
8. Nephritis interstitialis.					
Chr. O.	24	Nephritis interstitialis. Insuffizienz.	Stark gewundene Schlingen, stossweise schnelle Strömung, aber trotzdem körnig! Keine Stauung.	175/170	Nephrit. interstit., z. Zt. keine Insuffizienz.
S.	36	Nephritis interstitialis. Herzinsuffizienz.	Starke Verlängerung u. Schlängelung, typisch körnige Strömung.	200/ 20	Insuffizienz bei Nephrit. interstit.
9. Vitium cordis.					
J. R.	28	Mitralinsuffizienz.	Deutlich gestaute venöse Schenkel, träge Strömung	a) 140/100 b) 160/110	Insuffiz. (mässig).
Sch.	27	do.	Langsame Strömung, venöser Schenkel, leicht erweitert.	135/ 90	do.
O.	25	do.	Träge Strömung, venöser Schenkel, leicht gestaut, subpap. Venen sichtbar.	a) 130/ 70 b) 155/ 20	Starke Insuffiz.
E. H.	35	Leichte Mitralinsuffizienz.	Venöser Schenkel leicht gestaut.	140/105	Leichte Insuffiz.
A. D.	20	Mitralinsuffizienz (syst. Geräusche an der Spitze).	o. B. Gute Strömung.	120/110	Keine Insuffiz. (kompensiert).
C. Sch.	32	Mitralinsuffizienz.	Gestaute Schlingen, sehr schlechte Strömung.	115/ 40	Deutliche Insuffiz.
F.	25	do. viel nervöse Klagen.	Kleine, spärliche, schmale Kapillaren, (asthen. Gefässsystem)	130/125	Keine Insuffizienz.
J. C.	35	Mitralinsuffizienz.	Schlechte Strömung; venöser Schenkel gestaut.	125/ 65	Insuffizienz.
R.	30	do.	Gestaute Schlingen, schlechte Strömung.	115/ 70	Mässige Insuffizienz.
B. R.	38	Leichte Mitralinsuffizienz.	o. B. Mässige Strömung.	170/115	Insuffizienz.
M. R.	41	Kompens. Mitralstenose.	Mässige Erweiterung der venösen Schenkel, aber gute Strömung.	112/105	Keine Insuffizienz.



Lfd. Nr.	Name	Alter Jahre	Klin. Diagnose des einweisenden Arztes	Kapillarbeobachtung	Suffizienzprüfung	Kapillardiagn...
130	H. N.	20	Schwere Mitralinsuffizienz und Stenose.	Gestaute Schlingen, völlige Stase in vielen Schlingen, subp. Plexus!	125/0	Sehr schwere ...suffizienz (Ent... nächsten 24 St...
131	Ch. G.	19	Mitralinsuffizienz und Stenose.	Venöse Schenkel gestaut, träge Strömung, subpap. Plexus!	110/70	Insuffizienz.
132	*B. Sch.*	37	Mitralstenose und Insuffizienz.	Deutliche Stauung, sehr träge Strömung.	a) 125/100 b) 140/ 85	do.
133	W. L.		Mitralinsuffizienz und Stenose.	Venöser Schenkel erweitert, gestaut, supap. Plexus! Träge Strömung.	120/100 (digitalisiert)	z. Zt. keine Insuff...
134	*Z.*	44	Aorteninsuffizienz	Langgezogene Kapillaren, pulsierend!	210/195	Keine Insuffizien...
135	B. O.	58	Kongen. Vitium (offenes Septum).	Venöser Schenkel leicht gestaut, sehr träge Strömung.	a) 120/100 b) 125/ 50	Latente Insu...
136	O. J.	40	Leichtes Vitium cordis.	Etwas lange, nicht nennenswert im venösen Teil verbreiterte Kapillaren, gute Strömung.	a) 105/100 b) 112/107	Keine Dekompens...
137	P. S.	8	Vitium cordis. Insuffizienz.	Stark verläng. Kapillaren mit deutlich gestautem venösem Schenkel.	105/ 40	Deutl. Insuff...
138	J.	70	Leichtes Vitium. Arteriosklerose.	Schmale Schlingen m. starker Schlängelung; etwas verlangsamte Strömung, keine Stauung.	120/100	Keine Insuffizien... Arterioskler...
139	*G. B.*		Aortenstenose? Insuffizienz?	o. B. Gute Strömung.	a) 110/100 b) 115/ 95	Keine Insuffizien...
140	L. Sch.	38	Dilatatio cordis. Insuffizienz?	o. B. Gute Strömung.	120/105 (digitalisiert)	do.
141	A. B.	27	Kongen. Vitium. Insuffizienz.	Starke Stauung, sehr träge Strömung, Untergrund zyanotisch.	115/ 30	Deutl. Insuff...

10. Verschiedenes.

Lfd. Nr.	Name	Alter Jahre	Klin. Diagnose des einweisenden Arztes	Kapillarbeobachtung	Suffizienzprüfung	Kapillardiagn...
142	H. M.	32	Aneurysma der Aorta ascend. Wassermann ++.	Links: weite Kapillaren, träge Strömung. Rechts: schmalere Kapillaren, bessere Strömung.	links: 98/80 (Distanz = 18) rechts: 105/90 (Distanz = 15) (Distanz innerhalb d. Fehlergrenzen)	Keine Insuffizi...
143	P. B.	39	Cirrhosis hepatis mit Insuffizient. cordis.	Starke gewundene Schlingen, venöser Schenkel erweitert.	140/ 95	Mässige Insuff...
144	J. B.	40	Ausged. Pleuraschwarten. Insuffizienz.	Mässige Erweiterung des venösen Schenkels, gute Strömung.	90/ 80 (digitalisiert)	Keine Insuff. (...
145	J. F.	37	Kyphoskoliose. Herzinsuffizienz.	Venöser Schenkel erweitert und gestaut, träge Strömung.	140/100	Mässige Insuff...
146	M. L.	56	Depression. Im Gutachten Herzinsuffizienz.	Verlängerte Schlingen, sonst o. B., keine Stauung.	122/120	Keine Insuffizien...
147	C. M.	17	Epilepsie. Debilitas cordis?	o. B. Gute Strömung.	110/ 90	do.
148	*F. H.*	32	Zirkul. Störungen bei retrosternaler Struma.	Rechts: enorm weite Schlingen, fast Stase. Links: nicht so erweitert, träge Strömung.	r: 145/ 80! l: 132/130!	Lokal bedingte ...suffizienz rechts ... allgemeine ...ne Insuffizienz.

Kommentar zu einzelnen besonders wichtigen Fällen.

Neurosen.

Die meisten, klinisch als neurotisch bezeichneten Fälle zeigten auch mit meiner Methode keine Insuffizienzerscheinungen. Immerhin gelang es doch bei 8 Fällen, leichte Kreislaufinsuffizienzen nachzuweisen. Es handelt sich bei allen um Wehrpflichtige, bei denen die Dienstfähigkeit in Frage stand. Wie wertvoll gerade für die die Beurteilung solcher Grenzfälle eine objektiv einfache Methode sich erweist, wurde schon mehrfach hervorgehoben. Auch geben solche Fälle einen Beweis für die immer wieder betonte Möglichkeit, dass sich aus rein funktionell nervösen Zuständen schiesslich solche latenter (erst nach Anstrengung nachweisbarer) oder offenbarer Insuffizienz entwickeln können. Zahn's 55) Annahme der Möglichkeit einer relativen Insuffizienz bei neurotischen Herzstörungen sowie mangelhafter Blutverteilung durch vasomotorische Einflüsse stimmt somit mit meinen Beobachtungen überein: in 8 Fällen von 41 war nach meiner Methode leichte Insuffizienz nachweisbar, was der weiteren klinischen Beobachtung in der Regel auch entsprach; die abnorme Reaktion der Vasomotoren wird in einer Reihe von Fällen offenbar: man erkennt die pathologische Vasomotorentätigkeit an abnormen Kontraktionen des arteriellen und an Erweiterungen des venösen Schenkels der Kapillaren; durch die arterielle Kontraktion kann die Strömung bis zur Stase verlangsamt werden, aber eben nur transitorisch zum Unterschied von der perpetuierlichen Verlangsamung aus organischer Ursache. Die Suffizienzprüfung wird dabei nur unmerklich in ihrem Resultat durch die peripheren Einwirkungen beeinflusst. Die funktionell-vasomotorisch bedingten Strömungsänderungen gleichen sich überdies in indifferenter Temperatur (Wasserbad!) aus. Ihre Erkennung im mikroskopischen Bild ist aber für die Beurteilung des Falles von Bedeutung.

Zu Fall 8: Wegen Irregularitäten und (durch Adipositas) vorgetäuschter Verbreiterung des Herzens von verschiedenen Aerzten als „schwere myokarditische Störung" bezeichnet. Die Suffizienzprüfung ergab normale Distanzen. Im Elektrokardiogramm waren ventrikuläre Extrasystolen nachweisbar, welche unter Atropinwirkung sofort verschwanden. Eine gewisse vorzeitige Abnützung des Gefässystems infolge psychischer und vasomotorischer Labilität ist bemerkenswert.

Zu Fall 11: Zeigte auch im Orthodiagramm kugelige Herzfigur. Nach Anstrengung steigt der Maximaldruck nicht an.

Zu Fall 13: Im Verlauf der Behandlung schwanden die Symptome der Beengung und Herzangst mit Brom-Atropin rasch. Auch späterhin völlig beschwerdefrei.

Zu Fall 26: Die vasomotorische Uebererregbarkeit ist so stark ausgeprägt, dass einzelne Schlingen zeitweise blutleer wurden und die Strömung zeitweise hochgradig verlangsamt wurde; im nächsten Augenblick konnte sie in derselben Schlinge wieder geradezu jagend werden.

Zu Fall 31: Stellte sich im Laufe der Behandlung als schwerer Hypochonder heraus; die von anderer Seite konstatierte „Schlagadererweiterung" hatte den Patienten völlig aus dem Gleichgewicht gebracht. Hat sich vollkommen wieder erholt.

Zu Fall 33: Herzbeschwerden späterhin völlig verschwunden.

Zu Fall 34: Effekt der Brom-Atropinbehandlung bestätigt den Befund der Suffizienzprüfung: in wenigen Tagen beschwerdefrei.

Zu Fall 40: Schlechte Strömung rein peripher-vasomotorisch bedingt: der arterielle Schenkel kontrahiert, Distanz bei der Prüfung normal.

Zu Fall 43: Peripher-vasomotorische Komponente stark ausgesprochen. Am Tag der Beobachtung kühle Temperatur, auch im Untersuchungszimmer kühl. Bei Gesunden am selben Tag Strömung bei kühlen Extremitäten auch etwas langsamer, als bei B; übermässige Reaktion mit Akrozyanose!



Basedow.

Bei den Basedowfällen war wiederum, besonders bei differential-diagnostischen Erwägungen, die Möglichkeit des direkten Einblicks in den Kreislauf von grossem Wert. Basedowkranke haben weite, gut gefüllte Kapillaren mit guter Strömung, bei Insuffizienz dagegen ist in erster Linie der venöse Schenkel weit und die Strömung verlangsamt. Weiterhin ist der Untergrund des Gewebes bei Basedow hellrot, bei Insuffizienz zyanotisch blaurot.

Zu Fall 47: Besonders vasomotorische Störungen deutlich. Zunächst vasomotorisch bedingte Stromverlangsamung (kühle Hände!), mit Eintauchen in warmes Wasser sofort bessere Strömung. Da weder für Insuffizienz noch für Basedow Anzeichen an den Kapillaren vorhanden waren, sind die subjektiven Beschwerden (stechende Schmerzen auf der Brust bei Anstrengung) wohl direckt mechanisch durch die Struma bedingt.

Zu Fall 48: Auch hier Strömung nach Erwärmung besser, also Stromverlangsamung vasomotorisch bedingt. Starke Füllung reichlicher Kapillaren mit weiten Schenkeln spricht für Basedow.

Zu Fall 51: Differentialdiagnose zwischen Basedow- oder Myomherz. Nach den Kapillaren kein Basedow. Abderhalden'sche Reaktion fiel ebenfalls negativ aus! Auffallend war die relativ geringe Insuffizienz nach der Kapillarprüfung, während das Herz einen schwer geschädigten Eindruck machte (Arhythmien, Extrasystolen). Das spätere Verhalten des Kreislaufs gab der Prüfung recht: Die Patientin hat sich in der Folgezeit (und nach Tiefenbestrahlung) geradezu glänzend erholt und wurde beschwerdefrei entlassen.

Zu Fall 53: Die zahlreichen stark erweiterten Schlingen bei sehr guter Strömung sprachen, wie auch die Suffizienzprüfung erwies, absolut gegen Insuffizienz und für Basedow. Der Untergrund war auch hier hellrot, nicht zyanotisch.

Myokarditis. Herzinsuffizienz.

Klinisch sichere Herzinsuffizienzen zeigen stets beträchtliche Distanzen zwischen Maximaldruck und Druck bei Wiederbeginn der Strömung. Meist ist die Insuffizienz schon auf den ersten Blick an der Stauung der venösen Kapillarschenkel und der trägen Strömung erkennbar. Die Distanz wächst proportional dem Grade der venösen Stauung. (Beweis für die Richtigkeit meiner theoretischen Ausführungen). Digitalisierung ist daran zu erkennen, dass beim Anstauen die Strömung aus den arteriellen in die venösen Schenkel lange, auch wenn schon der Maximaldruck überschritten ist, noch andauert. Diese Beobachtung ergibt den Beweis für die Wirkung der Digitalis auf die Gefässe. (Siehe die unter O. Müller's Leitung von Nägele (74) ausgeführte Arbeit über die Veränderung von Pulsform und Pulsverspätung im optischen Sphygmogramm nach Digitalisierung.) Denn wenn die experimentell erzeugte Stauung höhere Druckwerte als den Maximaldruck erreicht, ist die betreffende Arterie völlig komprimiert. Geht die Strömung trotzdem noch eine ganze Weile weiter, so geschieht dies durch rein arterielle Kontraktionskraft. Diese wird offenbar unter Digitaliswirkung gesteigert. Bei subjektiver und objektiver Besserung verringert sich die Distanz zwischen Maximaldruck und Wiederbeginn der Strömung. In Grenz- oder Zweifelsfällen führte die Suffizienzprüfung häufig zu entscheidendem Ergebnis.

Zu Fall 55 ist im einzelnen zu bemerken, dass (zum Unterschied von Aenderung der Strömungsgeschwindigkeit bei Vasoneurosen) die starke Stase auch nach Verweilen der Hand im warmen Wasserbad fortbestand. Ausserdem war unter dem Mikroskop deutlich zu beobachten, dass der ganze Finger links stärker als rechts pulsierte! Man geht wohl nicht fehl in der Annahme, dass dieser mikroskopisch wahrnehmbare Pulsus differens (nicht zeitlich, sondern nach seiner Intensität) auf ein beginnendes luetisches Aneurysma schliessen lässt.



Bei **Fall 57** rührt die auf den ersten Blick trotz erweiterter venöser Schenkel als gut erscheinende Strömung wohl von der Digitalisierung her, die bei dem Fall schon seit einiger Zeit vorgenommen worden war. Dafür spricht auch die oben schon ewähnte Beobachtung, dass bei Stauung geraume Zeit vergeht, bis die Blutströmung sistiert. Dass trotzdem bei der Suffizienzprüfung eine beträchtliche Distanz zwischen Maximaldruck und Wiederbeginn der Strömung resultiert, ist mir, wie schon ausgeführt, ein Beweis, dass eine Stauung im venösen Gefässgebiet für den Ausfall der Suffizienzprüfung den Ausschlag gibt und der arterielle Tonus und Kontraktionszustand dabei eine geringere Rolle spielt. Zwischen a und b besteht nur geringe Differenz, weil man sich bei den sonstigen Insuffizienzerscheinungen mit einer Arbeitsleistung von 4 Stufen Steigen begnügte.

Fall 61 (61a) ist einer der interessantesten und beweisendsten. Hier konnte ganz in Uebereinstimmung mit dem klinischen Befund und dem subjektiven Empfinden zunächst eine deutliche Insuffizienz nachgewiesen werden. 3 Wochen später war nach Darreichung von Strophanthus subjektiv eine wesentliche Besserung erzielt, die sich auch objektiv durch geringere Herzverbreiterung (nach Perkussion und Orthodiagramm) als tatsächlich erwies. Die Suffizienzprüfung ergab in vollkommener Uebereinstimmung ebenfalls eine bessere Strömung in den Kapillaren, wie beträchtliche Verringerung der Distanz (15 statt anfänglich 90).

Bei **Fall 66** hängt die starke Schlängelung wohl mit sklerotischen Prozessen zusammen. Dass die Suffizienzprüfung richtig ausfiel, ergab der weitere Verlauf: die Patientin blieb trotz erschwerter Fortbewegung (künstliches Bein) und starker Adipositas körperlich durchaus leistungsfähig und zeigte auch klinisch keine Erscheinungen der Insuffizienz.

Auch bei **Fall 69** war die Suffizienzprüfung der richtige Indikator: Die anfängliche Hypertonie (165) ging bis auf 145 herunter (Klimakterium!), die Patientin konnte später wieder grössere Spaziergänge machen und (nach Tiefenbestrahlung) als gesund entlassen werden.

Zu **Fall 72**: Resultat der Suffizienzprüfung wurde durch Krankheitsverlauf bestätigt. Die Patientin war imstande, grosse Spaziergänge von 2—3 Stunden mit Steigung ohne jegliche Beschwerden zu bewältigen.

Bei **Fall 73** diente die Prüfung zu differential-diagnostischer Entscheidung: Die Patientin war vom Arzt mit der Diagnose „Herzinsuffizienz" in die Klinik geschickt worden. Klinisch konnten wir die Diagnose **nicht** bestätigen. Dementsprechend fiel auch die Suffizienzprüfung aus und stützte damit die klinischen Beobachtungen.

Bei **Fall 83** stand dem Ergebnis der Suffizienzprüfung (leichte Insuffizienz) das Resultat der Untersuchung mit dem Sahli'schen Sphygmobolometer entgegen (in Ruhe 11,424 gcm, nach 10 Kniebeugen 13,02 gcm, also gute Reaktion). Wie mir später vom Stationsarzt mitgeteilt wurde, machten sich klinisch in Uebereinstimmung mit meinem Befund doch Insuffizienzerscheinungen geltend!

Präsklerose. Juvenile Sklerose.

Bei reiner Präsklerose und juveniler Sklerose sind die Kapillaren langgezogen und geschlängelt. Besteht keine Insuffizienz, so ist die Strömung meist gut, nur bei stärker ausgeprägten Sklerosen zeigt sich Stromverlangsamung ohne Insuffizienz. In diesen Fällen muss die Stromverlangsamung lokal (enges Lumen, rauhe Intima) bedingt sein. Wichtig ist die relativ häufig gefundene leichte Insuffizienz schon in jungen Jahren bei juveniler Sklerose.

Bei **Fall 97** handelt es sich, wie klinisch schon diagnostiziert, um reine „Schwäche" des Kreislaufs. Interessant ist die Anamnese: Als Schüler vom Turnen dispensiert. Körperliche Anstrengungen nie gut ertragen. Jetzt beim Militär dauernd Klagen über Herzklopfen und Atemnot bei Anstrengungen. Bei der Untersuchung mit



dem Sahli'schen Sphygmobolometer (Oberarzt Dr. Brösamlen) zeigt sich abnorm erhöhte Reaktion auf geringe Arbeitsleistung: Anfangswert 8,16 gcm (-Grammzentimeter) nach zehnmaligem Stemmen eines 5 Kilogrammgewichts: 11,80 gcm mit starker Pulsbeschleunigung. Die Bolometerprüfung zeigt somit eine erhöhte Reaktion des Kreislaufs an der untersuchten Stelle auf eine bestimmte Arbeit hin, meine Methode zeigt, dass trotzdem eine ungenügende Gewebsdurchströmung resultiert. Für die Prüfung und Beurteilung der Leistungsfähigkeit eines derartigen labilen Gefässsystems ist die letztere Feststellung doch wohl die wichtigere.

Arteriosklerose.

Bei arteriosklerotischen Veränderungen erscheinen die Kapillaren langgezogen und gewunden; in beginnenden Fällen ist die Strömung noch nicht beeinflusst, ja sie kann bei bestehender Hypertonie sogar beschleunigt sein; in vorgeschrittenen Fällen sind die Kapillaren auch beträchtlich verschmälert (enges Lumen!), die Strömung ist sodann (infolge des engen Lumens und des erhöhten Reibungswiderstandes der arteriosklerotischen Intima) verlangsamt, manchmal bis zur Stagnation des Blutstroms in einzelnen Schlingen. In Fällen, wo keine Insuffizienz besteht, ändert diese rein lokal bedingte Verlangsamung des Blutstromes nichts oder nur wenig am Resultat der Suffizienzprüfung (cfr. 108). Diese Tatsache ist ebenfalls als Beweis für den geringen Einfluss rein peripherer Faktoren auf den Ausfall der Prüfung anzusehen. Die lokal bedingte Stromverlangsamung unterscheidet sich auch bei der Arteriosklerose (wie bei vasomotorischen Zuständen) von der durch Kreislaufinsuffizienz hervorgerufenen durch das Fehlen der Stauungserscheinungen. Besteht neben der Arteriosklerose Insuffizienz, so ist in der Regel eine Stauung in Gestalt der weiten venösen Kapillarschenkel bei zyanotischer Färbung des Untergrundes zu beobachten, wie auch aus der Tabelle hervorgeht. In Uebereinstimmung mit dem klinischen Bild waren die meisten Fälle mit Insuffizienz auch nach dem Ausfall der Suffizienzprüfung recht graver Natur.

Bei Fall 101 wurde die Untersuchung nach regulärer Digitalisierung wiederholt. Trotzdem ergab die Prüfung eher eine weitere Verschlimmerung; die Werte waren: 140/15 also 125 mmg Hg Distanz! Danach wurde infauste Prognose gestellt. In der Tat ist der Patient 8 Wochen später an seiner Herzinsuffizienz zu Grunde gegangen.

Bei Fall 102 war im Gegensatz dazu schon nach 8tägiger Darreichung von täglich 1 Digipantablette eine Besserung im Ausfall der Suffizienzprüfung zu konstatieren: 200/140, also nur noch 60 mm Differenz gegenüber 90 zu Beginn. Der Patient hat sich auch in der Folgezeit in Freudenstadt ordentlich erholt und war imstande, kleinere Spaziergänge ohne Beschwerden auszuführen. Immerhin mahnte die ziemliche Distanz zur Vorsicht in der Prognose. Ein Jahr später ist der Kranke an Herzlähmung gestorben!

In Fall 103 war der Patient bei Anstellung der Suffizienzprüfung schon mit sehr gutem Erfolg digitalisiert: nach der Prüfung wäre keine Insuffizienz mehr vorgelegen. Tatsächlich blieb auch der von der Digitalisierung sicher ungenügende Kreislauf (Oedeme, Stauungsbronchitis) während des nächsten Jahres durchaus kompensiert. Später haben wir den Patienten aus den Augen verloren.

In Fall 110 überraschte das günstige Resultat zunächst. Die Folgezeit gab aber der Prüfung vollkommen recht; der Kreislauf hielt sich vollkommen aufrecht, so dass auch grössere Spaziergänge ohne jede subjektive oder objektive Störung ausgeführt werden konnten. Es hatte sich trotz mässiger Arteriosklerose doch in der Hauptsache um neurasthenische Erschöpfungszustände gehandelt.

Bei allen 4 Fällen hat sich somit die **Suffizienzprüfung** auch in prognostischer Hinsicht vollkommen bewährt.



Hypertonie (ohne Nephritis).

Das Kapillarbild bei reinen Hypertonien ohne Schrumpfniere zeichnet sich dadurch aus, dass meistens die Schlingen nicht eng, sondern eher erweitert sind; die Strömung ist, wenn nicht gleichzeitig Herzinsuffizienz besteht, zum Unterschied von Arteriosklerose und Schrumpfniere gut, ja bei starken Druckerhöhungen sogar jagend „hypertonisch". Tritt Herzinsuffizienz dazu, so prägt sie sich in verlangsamter Strömung und namentlich in Stauung der venösen Schenkel der Kapillaren aus. Es muss zugegeben werden, dass manchmal das Bild der reinen Hypertonie von dem der Schrumpfniere nicht leicht zu differenzieren ist, namentlich wenn gleichzeitig Insuffizienz besteht. Diese Erfahrung macht man aber auch im klinischen Bilde von Hypertonie und Schrumpfniere. Immerhin muss hervorgehoben werden, dass bei der reinen und namentlich bei der funktionellen Hypertonie die Strömung eher an Geschwindigkeit zunimmt und die Kapillaren in toto weit sind, während bei Schrumpfniere die Strömung körnig wird und bei der arteriosklerotischen Schrumpfniere die Kapillaren verengt erscheinen. Verlängert und abnorm geschlängelt aber sind sie in beiden Zuständen. Bei der Nephritis sieht man aber ausserdem noch zahlreiche Anastomosen zwischen einzelnen Schlingen. Die Schwierigkeit der Differenzierung des Kapillarbildes entspricht dem nahen pathogenetischen Zusammenhang und den häufigen Uebergängen von Hypertension und Schrumpfniere. Noch auf einen weiteren Punkt muss hingewiesen werden: Bei den oben beschriebenen Hypertonien spielt bekanntlich die starke Kontraktion und Tonussteigerung der peripheren Arterien ursächlich eine bedeutende Rolle. Dass trotzdem bei bestehender Insuffizienz die Distanz zwischen Maximaldruck und Druck der wiederkehrenden Strömung je nach dem Grad der Kreislaufstörung sich ebenso deutlich markiert wie bei gewöhnlichen Herzinsuffizienzen, ist m. E. als Beweis dafür aufzufassen, dass der jeweilige Tonus der peripheren Gefässe auf den Ausfall der Suffizienz einen geringen Einfluss ausübt. Da es sich eben lediglich um die Feststellung der Druckdifferenz zwischen arteriellem und venösem Reservoir handelt, spielt es keine einschneidende Rolle, ob das arterielle System etwas enger oder etwas weiter ist.

Dagegen macht sich Tonuszunahme (sowohl bei Hypertonie wie bei Digitalisierung) in anderer Weise, wie schon erwähnt, sehr deutlich bemerkbar: Es fällt mir bei solchen Zuständen immer wieder auf, wie lange in solchen Fällen die Strömung in den Kapillaren nach Abschneiden der Zufuhr vom Herzen noch weiter geht. Oft sah ich bei Staudruckwerten, die weit über den maximalen Druck hinausgingen, wie das Blut noch lange von den letzten arteriellen Aesten in die ersten venösen hinübergepresst wurde! Da dabei der arterielle Zustrom vom Herzen her völlig unterbunden ist, so kann der Fortgang der Strömung nur von der Kontraktionskraft desjenigen Teils des Arterienrohrs unterhalten werden, welcher sich diesseits von der Kompressionsstelle befindet. Man gewinnt somit bei der Kapillarbeobachtung nach Anstauung über den Maximaldruck gleichzeitig auch einen Einblick in die Tätigkeit der peripheren Arterien! Auf den Ausfall der Suffizienzprüfung (welche ja den Wiederbeginn der Strömung bestimmt) haben die gemachten Beobachtungen nach meinen seitherigen Erfahrungen keinen Einfluss ausgeübt: sowie klinisch Insuffizienz bestand, ist auch prompt die erwartete Distanz bei der Prüfung aufgetreten.

Fall 113 bietet ausserordentlich interessante Einblicke in das Wesen mancher hypertonischen Zustände, bei denen psychische Faktoren einen unmittelbaren genetischen Einfluss gewinnen. Bei der Aufnahme war ein Druck von 250 mm Hg. (!) vorhanden mit schweren Zuständen von Angina pectoris. Der Patient stand unter starker psychischer Depression. Nach Aussprache mit dem Arzt und mit dem Geistlichen und nachdem die Möglichkeit gegeben war, die den Patienten seelisch und gemütlich stark beeinflussenden Faktoren zu beseitigen, stellte sich das psychische Gleichgewicht allmählich wieder her und völlig proportional mit der psychischen



Beruhigung fiel der Blutdruck in kurzer Zeit von 250 mm Hg auf 155 mm Hg! Wir hatten Gelegenheit, den Patienten später in bestem Wohlbefinden anzutreffen. Wie in den meisten übrigen Fällen von Hypertonie war auch in diesem ganz ähnlich wie bei den Vasoneurosen zu beobachten, dass infolge übermässiger Kontraktion einzelne arterielle Kapillarschenkel sich so stark zusammenzogen, dass sie ihre Blutfüllung vollständig auspressten und damit dem Auge zeitweise unsichtbar wurden.

Bei Fall 114 war dasselbe Phänomen sehr deutlich ausgeprägt. Bei wechselnder Strömung konnte man an manchen Gefässschlingen so intensive Kontraktionen beobachten, dass die hierdurch blutleer gewordene Schlinge zeitweise nicht mehr erkenntlich war; diesem Zustand der Blutleere geht ein kurzes Stadium ausgesprochen „körniger" Strömung vorher. Man wird bei diesen Beobachtungen unwillkürlich an Adrenalinwirkung erinnert und in der Tat konnte Augstein (75) nach Adrenalineinträufelung an den Gefässen der Konjunktiva und Sklera genau dieselben Veränderungen nachweisen.

Weiterhin fiel auch bei diesem Fall auf, dass nach Anstauung über den Maximaldruck hinaus lange Zeit verging, bis endlich die Strömung vom arteriellen in den venösen Schenkel der Kapillare sistierte (s. o.).

Nephritis interstitialis.

Bei der Nephritis interstitialis imponiert namentlich abnorm starke Schlängelung und auch Verlängerung der Kapillaren; die Strömung ist exquisit „körnig." Die Schlingen selbst sind bei genuiner Schrumpfniere eher weit, bei der arteriosklerotischen eng und schmal. Selten werden anastomotische Verbindungen vermisst, wie sie auch Kraupa (76) neuerdings an den Gefässen des Augenhintergrundes bei dieser Erkrankung nachweisen konnte.

Bei Fall 117 ergab trotz der körnigen (wohl lokal bedingt!) Strömung die Suffizienzprüfung nach Digitalisgebrauch keine Insuffizienz. Dementsprechend bestand in diesem Fall auch klinisch bei überschiessender Diurese keine Kreislaufinsuffizienz.

Im Fall 118 dagegen war deutliche Insuffizienz nachzuweisen. Ob in diesem Fall die hochgradige Distanz nicht doch auch mit der ganz besonders schlechten Strömung (nahezu Stase!) infolge lokaler Kapillarveränderungen zusammenhängt, möchte ich dahingestellt sein lassen. In manchen Schlingen war völlige Stase zu beobachten. Immerhin bestand auch klinisch deutliche Insuffizienz (sekundäre Insuffizienz bei Schrumpfniere). Es ist das ein Fall, bei dem sich die Methode infolge sehr mangelhafter Strömung der Grenze ihrer Anwendbarkeit nähert.

Vitium cordis.

Bei dekompensierten Herzfehlern sind dieselben Kapillarveränderungen zu beobachten, wie bei gewöhnlicher Insuffizienz: Die Zeichen mangelhafter Gewebsdurchströmung sind in der Erweiterung und Stauung der venösen Kapillarschenkel ausgeprägt. Die Strömung ist entsprechend der Stauung mehr oder weniger verlangsamt, der venöse Schenkel bei stärkerer Stauung häufig gewunden, der Untergrund zeigt zyanotische Tönung, die gestauten Venen des subkapillären Plexus treten häufig sehr deutlich hervor. Je nach der Art des vorliegenden Herzfehlers sieht man gewisse Verschiedenheiten: bei Pulmonalstenose tritt Stauung und Zyanose am stärksten hervor, bei Aorteninsuffizienz zeigen die Schlingen meist Verlängerung, die Strömung wird pulsatorisch. Kompensierte Mitralinsuffizienz lässt oft die Kapillaren unbeeinflusst, bei Mitralstenose findet sich frühzeitig venöse Stauung an den Kapillarschlingen.

Bei Vitium cordis ist die Suffizienzprüfung von ganz besonderem Wert und Interesse. Sie stellt einen empfindlichen Indikator für solche Fälle dar, wo ein Vitium an der Grenze der Dekompensation steht. Sie ermöglicht eine Frühdiagnose und kann



damit praktisch Fingerzeige von nicht zu unterschätzender Bedeutung geben. In solchen Fällen empfiehlt sich die Ausführung der Suffizienzprüfung in Ruhe und nach Anstrengungen ganz besonders, weil oft erst nach Anstrengung eine grössere Distanz nachweisbar wird. (Latente Insuffizienz, relative Kompensation.)

Bei Fall 120 konnte nach 3monatiger Behandlung der Eintritt völliger Kompensation nachgewiesen werden: a) 145/145, b) 165/150, somit keine Insuffizienz mehr nachweisbar.

Bei Fall 123 wurde mir nachträglich mitgeteilt, dass der befriedigende Ausfall der Suffizienzprüfung durchaus mit dem klinischen Bilde übereinstimme.

Aus Fall 130 geht wieder die gleichzeitige prognostische Bedeutung der Methode hervor: bei stärkerer Stauung beobachtete man rasch auftretende Rückströmung vom venösen zum arteriellen Schenkel, die vielleicht mit mangelnder arterieller Kontraktionskraft zusammenhängt. (Siehe auch S. 411. Versuch Nr. 3. Man hat versucht, hier von einer Dekompensation der Arterien oder von einer Hypotonie im Gegensatz zur Hypertonie zu sprechen). Bei einem Maximaldruck von 125 mm Hg kam die Strömung erst bei **0 mm** Hg in einzelnen Schlingen wieder langsam und träge in Gang, ja in den meisten Schlingen blieb völlige Stase bestehen. Daraufhin glaubte ich zu schlechter Prognosenstellung berechtigt zu sein. In der folgenden Nacht ist der Patient zum Exitus gekommen!

Bei Fall 133 fiel die Prüfung nach Digitalisierung zunächst recht befriedigend aus. Nach 5 Wochen trat aber klinisch wieder Verschlimmerung ein, die sich auch in folgenden Resultaten der Suffizienzprüfung offenbarte: in Ruhe 140/50 mmg Hg, somit deutliche Insuffizienz.

In Fall 138 ist bemerkenswert, wie gut sich der Kreislauf trotz langbestehenden Herzfehlers kompensiert erhalten kann. Der 70jähr. Herr hat nach Polyarthritis schon in der Jugend ein Vitium akquiriert. Aber noch mit 70 Jahren bewältigt der Patient ziemliche körperliche Anstrengungen (so z. B. reiten). Entsprechend gut fiel auch die Kapillarprüfung aus: zwar beginnende Arteriosklerose, aber keine Insuffizienz.

Verschiedenes.

Im letzten Abschnitt fanden noch Suffizienzprüfungen bei verschiedenen anderen Diagnosenstellungen Raum. Besonders wichtig ist der erste und der letzte Fall:

Bei Fall 142 handelt es sich um Aneurysma mit verschieden starkem Puls rechts und links. Durchs Mikroskop sah man ohne weiteres, dass der ganze Finger pulsierte, und zwar rechts stärker als links. Dementsprechend war auch rechts der Blutdruck etwas höher als links (105:98). Trotz der merklich verschiedenen Druckwerte zwischen rechts und links ist der Ausfall der Suffizienzprüfung nur sehr wenig, nämlich um 3 mm verschieden (15:18), woraus wiederum hervorgeht, dass das Ergebnis der Prüfung von arteriellen peripheren Faktoren wenig beeinflusst wird.

Bei Fall 148 dagegen ist geradezu experimentell erwiesen, dass das Resultat der Suffizienzprüfung in entscheidender Weise vom Venendruck abhängt. Durch besonders rechtsseitig entwickelte retrosternale Struma wurde eine auf beiden Seiten verschieden starke periphere venöse Stauung verursacht. Ganz in Uebereinstimmung damit ergibt sich:

1. bei der Beobachtung, dass die venösen Schenkel der Kapillaren auf der Seite der starken Stauung (rechts) enorm erweitert sind, wobei in den Kapillaren selbst fast Stase herrscht bei stark zyanotischem Untergrund, während links (entsprechend der wesentlich geringeren Stauung) die Schlingen bei weitem nicht so stark erweitert und gestaut erscheinen bei besserer Strömung als rechts.

2. bei der Suffizienzprüfung, dass die Differenz zwischen Maximaldruck und Druck der wiederbeginnenden Strömung auf der Seite der stärkeren venösen Stauung viel grösser ausfällt als auf der andern (rechts 65, links 2!)



Diese Beobachtungen ergeben geradezu einen experimentellen Beweis für die Richtigkeit meiner Ausführungen über die Theorie der Methode, weisen aber auch auf eine Kontraindikation bei Anwendung der Methode hin: bei peripheren Stauungen in venösen Gebieten gibt die Prüfung keinen Maassstab mehr ab für den allgemeinen Kreislauf, sondern nur noch für die am Ort der Beobachtung herrschende Gewebsdurchströmung. Eine Kontraindikation stellen demnach besonders komprimierende Strumen oder intrathorakale Tumoren dar.

Zusammenfassung.

1. Die bisher vorliegenden Methoden zur Funktionsprüfung des Herzens sind klinisch unbefriedigend. Das hat der Krieg mit seinen praktischen Massenforderungen auch für diejenigen deutlich gemacht, welchen diese Tatsache früher nicht zum klaren Bewusstsein gekommen war.

2. In dieser Arbeit wird der bisher empfohlene Weg zur Analyse von Herzwirkung und Gefässwirkung besonders auf Empfehlung von O. Müller prinzipiell verlassen, dafür wird ein neuer Weg gesucht in Gestalt einer Funktionsprüfung des Gesamtkreislaufes.

3. Als Nebenerfolg ergibt sich die Möglichkeit zur Beurteilung der Arterientätigkeit nach Absperrung vom Herzen und damit eröffnet sich ein weiterer Weg zum Studium der etwaigen selbständigen Triebkraft der Arterien.

4. Die Methode, welche diese Aussichten eröffnet, besteht

a) in der Betrachtung der anatomischen Form und der physiologischen Funktion der Kapillaren,

b) in der Feststellung des hydrostatischen Druckgefälles zwischen arteriellem und venösem Reservoir.

5. Die Methode wird nicht als eine Panazee empfohlen, sondern auf Grund eines umfangreichen klinischen Beobachtungsmaterials zunächst lediglich zur Diskussion gestellt. Fände sie allgemeine Bestätigung und Anerkennung, so wäre sie wegen ihrer Einfachheit geeignet, dem Praktiker in der Sprechstunde eine wesentliche Hilfe zu sein.

Literaturverzeichnis.

1) R. Schmidt, Ueber Herzbeschwerden bei Kriegsteilnehmern und über konstitutionelle Gesichtspunkte bei der Beurteilung derselben. Med. Klinik. 1915. Nr. 16. — 2) v. Romberg, Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefässe. 2. Aufl. Verlag von Ferd. Enke. Stuttgart 1909. — 3) Janowski, Die funktionelle Herzdiagnostik. Hirschwald. Berlin 1912. — 4) Külbs, Erkrankungen der Zirkulationsorgane: Die Funktionsprüfung des Herzens. Im Handb. der inn. Med. von Mohr-Staehelin. Springer, Berlin 1914. 2. Bd. S. 932. — 5) zitiert nach Külbs. — 6) H. Schulthess, Messung des Arteriendrucks und Prüfung der Herzfunktion. Schweizer Korresp.-Blatt.



1916. Nr. 26. — 7) Klemperer, Kongress f. inn. Med. 1907. — 8) Bingel, Münchener med. Wochenschr. 1906. — 9) Veiel, Ebenda 1908. — 10) O. Müller und Fink, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1912. Bd. 11. — 11) O. Müller und Forster, Ebenda 1913. Bd. 12. — 12) O. Müller und Oesterlin, Ebenda. — 13) O. Müller und Vöchting, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1913. Bd. 111. — 14) O. Brösamlen, Die Bedeutung der Pulsuntersuchung für die Bemessung des Herzschlagvolumens. Ebenda 1916. Bd. 119. S. 492. — 15) M. Katzenstein, Ueber Funktionsprüfung des Herzens nach einer zehnjährigen Erfahrung. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 16. — 16) Hooke und Mende, zitiert nach M. Katzenstein. — 17) Lundsgaard, Minutenvolumen des Herzens beim Menschen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1916. — 18) Moritz, Klinische Zeichen beginnender Herzschwäche. Münchener med. Wochenschr. 1915. Nr. 1. — 19) Sahli, Lehrb. d. klinischen Untersuchungsmethoden. 1914. — 20) Derselbe, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1914. Bd. 115. — 21) Christen, Die dynam. Pulsuntersuchung. F. C. W. Vogel. Leipzig 1914. — 22) Sahli, Ueber die richtige Beurteilung der Volumbolometrie und die Art ihrer klinischen Verwendung. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1917. Bd. 122. H. 1. S. 11. — 23) O. Müller und Brösamlen, Erwiderung auf obige Ausführungen Sahli's. Ebenda. 1917. — 24) W. Weitz, Experimentelle Untersuchungen über die Veränderungen des Elektrokardiogramms bei Aenderung der Herzarbeit. Ebenda. Bd. 111. H. 5. u. 6. S. 530—565. — 25) Fürbringer, Zur Würdigung der Herzstörungen der Kriegsteilnehmer. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 31. S. 905. — 26) Reckzeh, Uebersicht von Arbeiten über Herzstörungen bei Kriegsteilnehmern. Ebenda. 1915. Nr. 49. — 27) v. Romberg, Herz- und Gefässkrankheiten während der Kriegszeit. Münchener med. Wochenschr. 1915. Nr. 20. — 28) Treupel, Kriegsärztliche Herzfragen. Med. Klinik. 1915. Nr. 13. — 29) Wenkebach, Ueber Herzerkrankungen bei Kriegsteilnehmern. Verhandl. d. ausserordentl. Tag. d. Deutschen Kongr. f. inn. Med. in Warschau. 1. u. 2. Mai 1916. Wiesbaden 1916. — 30) M. Mosse, Nichtinfektiöse innere Krankheiten im Krieg und Frieden. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 2. S. 64. Kapitel: Herzstörungen. — 31) Grube, Ebenda. 1915. Nr. 34. S. 1022. Diskussion zu Vortrag Reiche, Herzaffektionen bei Soldaten. Ebenda. 1915. Nr. 32. — 32) Ehret, Herzschädigungen bei Kriegsteilnehmern. Vereinigung d. kriegsärztl. beschäft. Aerzte Strassburgs. Sitzung vom 12. Okt. 1915. — 33) O. Müller, Tropfenherz und rigide Arterien. Med. Klinik. 1916. — 34) Derselbe, Konstitution und Kriegsdienst. Ebenda. 1917. Nr. 15. S. 415. — 35) R. Glassner, Herzkrankheiten bei Kriegsteilnehmern. Przegl. lekarski. No. 4. (Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 26. S. 804). — 36) Fahr, Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 34. S. 1022. — 37) Mönckeberg, Verhandl. d. Deutschen Kongr. f. inn. Med. in Warschau. 1916. S. 79. — 38) Reiche, Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 17 u. 20. — 39) Steyrer, Verhandl. d. Deutschen Kongr. f. inn. Med. in Warschau. 1916. S. 73. — 40) Korach, Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 20. — 41) Grober, Münchener med. Wochenschr. 1914. Nr. 50. — 42) Graul, Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 20. — 43) O. Müller, Referat über Herzstörungen im Kriege. Med. Korresp. d. würtemb. Aerzte. 1917. — 44) Maase und Zondek, Herzbefunde bei Kriegsteilnehmern. Deutsche med. Wochenschr. 1915. Nr. 13. S. 366. — 45) Vollmer, Leichte Herzveränderungen bei Kriegsteilnehmern. Berl. klin. Wochenschrift. 1915. Nr. 10. S. 236. — 46) Determann, Die militärärztliche Beurteilung leichterer Herzstörungen. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 23. — 47) F. Adolph, Kriegsverwendungsfähigkeit unserer Herzkranken. Münchener med. Wochenschr. 1915. Nr. 43. — 48) Dietlen, Akute Herzerweiterung bei Kriegsteilnehmern. Ebenda. 1916. Nr. 7. — 49) F. Grödel, Röntgenuntersuchung des Herzens bei fraglicher Militärtauglichkeit. Ebenda. 1915. Nr. 52. — 50) Kraus und Goldscheider, zitiert nach Reckzeh. — 51) Rehfisch, Funktionsprüfung des Herzens. Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 48. — 52) v. Romberg, in der Aussprache zum Referat von Wenkebach. Ueber Herzerkrankungen bei Kriegsteilnehmern. Warschauer Tagung d. Kongr. f. inn.



Med. 1916. — 53) Hoffmann, l. c. — 54) E. Mayer, l. c. — 55) Th. Zahn, Ueber die Arbeitsfähigkeit bei Herzneurose und die Frage der nervösen Herzschwäche. Med. Korresp. Blätter d. württemb. Aerzte. 1916. Nr. 16 u. 17. — 56) Zehbe, Beobachtungen am Herzen und der Aorta. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 11. S. 305. — 57) A. Martinet, Dienstfähigkeit der Herzkranken. Presse médicale. 23. Sept. 1915. — 58) J. Mackenzie, Das Herz des Soldaten. Brit. med. Journ. 22. Jan. 1916. — 59) Schrumpf, Eine graphische Darstellung der Herzfunktionsprüfung. Med. Klinik. 1916. Nr. 25. S. 669. — 60) Kaufmann und Krcal, Ueber Laufen und Stiegenlaufen als Prüfung der Leistungsfähigkeit des Herzens. Med. Klinik. 1916. Nr. 24. S. 631. — 61) Geigel, Herzgrösse und Wehrkraft. Münchener med. Wochenschr. 1916. Nr. 26. S. 953. — 62) E. Weber, Eine neue Methode der Funktionsprüfung des Herzens. Med. Klinik. 1916. Nr. 23. S. 612 ff. s. auch: Ebenda. 1915. Nr. 17, 22 u. 36. und Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1916. — 63) Derselbe, Der Einfluss psychischer Vorgänge auf den Körper. Springer, Berlin 1910. — 64) Hasebrock, zitiert nach Determann, und Berl. klin. Wochenschr. 1915. Nr. 10. und Diskussion zum Vortrag Reiche. Deutsche med. Wochenschr. 1915 Nr. 34. — 65) Hürthle, Förderung des Blutstroms durch die Arterien. Pflüger's Archiv 162. H. 7—10. — 66) v. Grützner, Betrachtungen über die Bedeutung der Gefässmuskeln und ihrer Nerven. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907. Bd. 89. — 67) E. Schott, Die Erhöhung des Druckes im venösen System bei Anstrengung usw. Ebenda. Bd. 108. S. 537. — 68) Moritz und v. Tabora, Ueber eine Methode, beim Menschen den Druck in den oberflächlichen Venen exakt zu bestimmen. Ebenda. 1910. Bd. 98. S. 475. — 69) B. H. Clark, Diagnostische und prognostische Bedeutung des Venendruckes. Arch. of. Intern. Med. 1915. Bd. 16. S. 587—602. — 70) Geppert, Neuere Arbeiten über Herzdiagnostik usw. Berl. klin. Wochenschr. 1916. Nr. 48. S. 1298. — 71) E. Weiss, Beobachtung und mikrophotographische Darstellung der Hautkapillaren am lebenden Menschen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1916. Bd. 119. — 72) Derselbe, Ueber Beobachtung der Hautkapillaren und ihre klinische Bedeutung. Münchener med. Wochenschr. 1917. Nr. 19. S. 609—613. — 73) zitiert nach Reckzeh. — 74) O. Müller und Nägele, Ueber die Gefässwirkung der Digitaliskörper bei gesunden und kranken Menschen. Zentralbl. f. Herz- und Gefässkrankheiten. 1911. Nr. 8. — 75) Augstein, Gefässstudien an der Hornhaut und Iris. Zeitschr. f. Augenheilk. 1902. VIII. — 76) E. Kraupa, Die Anastomosen an Pupillen- und Netzhautvenen. Arch. f. Augenheilk. 1915. Bd. 78. H. 3.



XXVI.

Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien (Vorstand: Hofrat Prof. Dr. R. Paltauf), und k. u. k. Garnisonsspitale Nr. 2 (Kommandant: Ob.-St.-A. I. Kl. Dr. H. Scheidl).

Der lymphatische Apparat und seine Beziehungen zur Vakzination[1]).

I. Typhusimpfstoff.

Von

J. Matko.

Einleitung.

Die tierexperimentellen Arbeiten von Pfeifer und Marx, Deutsch, Rath, Jatta u. a. haben für die Vakzination einwandfrei ergeben, dass die Produktion der Antikörper hauptsächlich in den blutbildenden Organen vor sich geht. Nach Wassermann wird das hämopoetische System zur Bildung und Anhäufung spezifischer Antikörper angeregt, sobald es von den Produkten der Mikroorganismen oder von denselben selbst getroffen wird. Pfeifer und Marx haben diese Tatsache für die Choleravakzine, Wassermann und Takaki für die Typhus-, van Embden für die Bac. aerogenes- und endlich Pawlowsky für die Staphylokokken-Vakzine festgelegt. Zu gleichen Resultaten kamen auch Levaditi für die Hühnerspirillose- und Muttermilch für die Naganatrypanosomen-Infektion.

Desgleichen bilden nach Cantacuzène das Lymphdrüsensystem, Knochenmark und Milz die Hauptbildungsstätte für die Antikörper gegen artfremde Eiweisskörper und desgleichen nach Tarassewitsch für die Zytolysine.

Bemerkenswert ist es, dass die Methoden selbst, denen sich die Autoren bei der Erforschung dieser wichtigen Frage bedient haben, verschieden waren. Pfeifer und Marx, van Embden u. a. gingen dabei so vor, dass sie die erwähnten Organe in bestimmten Intervallen nach der Einverleibung der Vakzine in den Organismus auf die Anwesenheit und den Gehalt an Antikörpern geprüft und letzteren mit den im Blutserum gewonnenen Resultaten verglichen haben. Auf diese Weise fanden z. B. Pfeifer und Marx im Knochenmark, Lymphdrüsen und besonders in der Milz einen deutlichen Ueberschuss an Antikörpern in den ersten Tagen nach der Choleravakzination. In der Milz waren zumeist schon am zweiten Tage nach der Präventivimpfung deutlich nachweisbare

---

1) Ausgeführt mit Unterstützung der Fürstlich Liechtenstein'schen Spende.



Mengen von Antikörpern auch dann vorhanden, wenn das Blutserum in dieser Beziehung noch keine Aenderung erkennen liess. 48 und 72 Stunden später war der Milzsaft in sämtlichen Versuchen weit wirksamer als das Serum. Vom 4. Tage änderte sich das Bild und von nun an übertraf das Serum an Wirksamkeit den Milzsaft.

Weiter bestimmte Wassermann, um wie viel Tage die Einverleibung einzelner Organe des hämopoetischen Systems, entnommen immunisierten Tieren, den Tod mit gleichnamigen Bakterien infizierter Mäuse verzögert. Er fand auf diesem Wege, dass 0,2 g Knochenmark eines gegen den Fränkel'schen Pneumokokkus am 3. Tage der Immunisierung stehenden Tieres den Tod der infizierten Maus um 5 Tage, 0,2 Lymphdrüsensubstanz um 4, 0,2 g Milz und 1 g Serum um 2 Tage verzögert. Am 5. Tage nach der Immunisierung besitzt das Knochenmark keine schützende Kraft mehr, dagegen noch die Lymphdrüsen, der Thymus und die Milz.

Ferner suchten Deutsch, Friedberger und Girgolaff, Lüdke u. a. die Bedeutung einzelner Organe für die Antikörperproduktion mittels der Implantation von in verschiedenen Phasen der Immunisierung sich befindlichen Organen in normalen Tieren zu ergründen. Auf diese Weise fand z. B. Deutsch dass 50 pCt. der Versuchstiere (Meerschweinchen), denen die Milzen von immunisierten Tieren implantiert wurden, mit der Produktion agglutinierender Antikörper reagierten. Der Titer des Serums stieg beim Versuchstier zumeist bis 1 : 20, in einem Falle sogar bis 1 : 30, während der aus den exstirpierten Milzen gewonnene Extrakt die Typhusbazillen kaum in der Stärke von 1 : 3 agglutinierte.

Endlich zog H. Reiter und St. Baecher zum Nachweis der Bildungsstätte der Antikörper die Züchtung lebenden Milzgewebes in vitro nach Carrel herbei, welches unmittelbar nach intravenöser Antigeneinverleibung den Kaninchen entnommen wurde. Zumeist gelang es dabei H. Reiter, deutliche Produktion von Antikörpern in den ausserhalb des Organismus gezüchteten Organen zu erzielen. Der in vitro erhaltene Ausschlag der Antikörperproduktion ging parallel mit der im Tiere beobachteten, verschieden starken Tätigkeit der antikörperbildenden Zellen. Diese in vitro gezüchteten Milzen besassen auch die Fähigkeit nach der Implantation in ein Normaltier, in demselben weiterhin Antikörper zu erzeugen.

Trotz der verschiedenen Wege, auf welchen die Autoren dem gestreckten Ziele entgegenstrebten, ergab die Mehrzahl der Arbeiten[1]), dass die Produktion der Schutzstoffe in den Lymphdrüsen und in der Milz innerhalb der ersten 24 Stunden nach der Einverleibung der Vakzine einsetzt, in den nächsten 2—3 Tagen an Intensität zunimmt und vom 4. Tage allmählich abflaut. Da-

1) Abweichungen von diesen Untersuchungsresultaten, wie sie von Arloing im Tierversuch und von Paul Courmont an Typhusleichen erhoben wurden, finden die Erklärung darin, dass die beiden Autoren die erwähnten Organe auf den Gehalt an Antikörpern zu einer Zeit untersucht haben, wo die Produktion derselben bereits auf ein Minimum gesunken war.



bei soll nach Wassermann die Beteiligung des Lymphdrüsensystems und der Milz an der Bildung der Schutzstoffe durch das Knochenmark übertroffen werden. Hingegen sprechen die Befunde von Kusama und Konda, Tizzoni und Cattani, von Schröder u. a. dafür, dass die Milz als Hauptbildungsstätte für die Produktion der Antikörper in Betracht kommt. Nach Francesco Scott ist sie auch die Hauptbildungsstätte für die Hämolysine, Agglutinine und Präzipitine und nach Kusama und Konda produziert sie z. B. am meisten das Choleralysin.

Die Vorgänge selbst, welche sich beim Menschen und im Tierexperimente im Lymphdrüsensystem und in der Milz im Anschluss an die Vakzination abspielen, sind in folgenden Arbeiten niedergelegt:

Veränderung des lymphatischen Apparates und der Milz im Anschluss an die Vakzination.

a) Beim Tier.

H. Imamura fand, dass intraperitoneale Einverleibung von Endotoxinen (Paratyphus- und Typhusbazillen) in der Milz Hyperämie, myeloische Umwandlung der Pulpa und massenhaftes Auftreten von Makrophagen in den Lymphdrüsen, begleitet vom Auftreten der Reizungsformen, hervorruft. In den Follikeln selbst treten keine Veränderungen ein. Dagegen zeigt der Follikelapparat nach intraperitonealer Injektion von Toxinen (Diphtherie- und Tetanustoxin) bald regressive Veränderungen resp. Nekrosen, bald Hyperplasie. Gleichzeitige intraperitoneale Injektionen von Endo- und Ektotoxinen bedingen endlich beide Veränderungen in der Milz und in den Lymphdrüsen.

Aehnliche zelluläre Vorgänge, wie Auftreten von Reizungszellen, amphophilen Leukozyten, Mitosen usw. beschrieb ferner im Jahre 1905 Konrad Helly im Lymphdrüsensystem und in der Milz nach Einverleibung verschiedener Vakzinearten, wobei er in denselben unter Umständen, speziell nach Anwendung der Diphtherievakzine, ebenfalls merkliche anderweitige Veränderungen fand, welche auf direkte Schädigung durch das Bakterium und dessen Toxine hinwiesen. Ferner hatte die Vakzination, intrapleurale Einspritzung von Kolibazillen, gelegentlich bei einem Kaninchen eine Ausschwemmung von typischen Myelozyten aus dem Knochenmark in andere Organe zur Folge, woselbst (Milz) sie auch an der neuen, sonst ihnen fremden Heimstätte reichlich Mitosen amphophiler und eosinophiler Myelozyten erkennen liessen.

Auftreten von Atrophie der Milz, der Lymphdrüsen und des Knochenmarks ohne Begleitung von zellulären Veränderungen beschrieb Hirschfeld nach Injektionen von grossen Dosen der Typhusvakzine (3 ccm) mehrere Wochen lang.

L. Lange hat bei seinen Untersuchungen über das Verhalten der Leukozyten nach Injektionen von Bakterienextrakten Vermehrung der polynukleären Leukozyten in der Milz, Leber und besonders reichliche Ansammlung derselben in den Lungenkapillaren gesehen.



Nach Förster, Councilman u. a. tritt im Anschluss an die Einverleibung von abgetöteten Diphtheriebazillen eine Vermehrung der echten Eosinophilen in der Milz, den Lymphdrüsen und dem Knochenmark ein.

Endlich fand Melnikow Zunahme der Mastzellen von 4 auf 16 pCt. im Blute von Kaninchen nach intravenöser Einverleibung der Pockenvakzine. Desgleichen trat auch in der Milz bedeutende Vermehrung dieser Zellen ein, nicht aber im Knochenmark.

Bezüglich der makroskopisch sichtbaren Veränderungen des lymphatischen Apparates im Tierexperiment wäre nur die Arbeit von Klausner und Kreibich anzuführen, derzufolge der Dünndarm die Prädilektionsstelle für das Angreifen des Typhuseiweisses darstellen soll. Die Schleimhaut des Dünndarmes erscheint nämlich bereits 3 Stunden nach der intravenösen Injektion des Typhuseiweisses hämorrhagisch gerötet und stellenweise von diphtheritischen Membranen überzogen, während sich die geschwollenen Peyer'schen Plaques als weisse Flecken von der dunklen Umgebung abheben. Im Gegensatz dazu erstreckt sich die Wirkung des Kolieiweisses ausschliesslich auf den Dickdarm.

b) Menschen.

Ueber Veränderung der Lymphdrüsen beim Menschen nach Einverleibung von Vakzinen ist bisher nur wenig bekannt. Am häufigsten wird noch über Anschwellung und Schmerzhaftigkeit der regionären Lymphdrüsen in Anschluss an die Typhusvakzination berichtet, welch' beide Symptome fast bei allen Geimpften besonders nach der Reinjektion aufzutreten pflegen. Nach unseren Erfahrungen nehmen die regionären Lymphdrüsen während der ersten drei Tage nach der zweiten Impfung etwas an Grösse zu, fühlen sich mittelderb an, und sind namentlich am 2. und 3. Tage schmerzhaft. Vom 4. Tage an klingt die Schmerzhaftigkeit und Schwellung der Lymphdrüsen allmählich ab, während eine gewisse Konsistenzerhöhung derselben noch einige Zeit anhält.

Ueber ähnliche Veränderungen an anderen Lymphdrüsen des Körpers finden sich in der sonst reichhaltigen Literatur über die Reaktionen im Anschluss an die Typhusvakzination nichts dergleichen verzeichnet. Es erscheinen deswegen zwei von mir bereits mitgeteilte Beobachtungen bemerkenswert, bei denen im Verlaufe der Typhusschutzimpfung eine latente, chronische Drüsenentzündung in der linken Leistengrube von neuem aufflackerte. In einem Falle erreichte die Drüsenschwellung beinahe die Wallnussgrösse, während sie vor dem Eingriff kaum die Haselnussgrösse besass. Beide Fälle fieberten längere Zeit. — Auch sonst konnte von uns bei mehreren Fällen geringe Grössenzunahme der Leistendrüsen festgestellt werden.

Viel häufiger wird dagegen über Anschwellung der Milz im Anschluss an die Typhusvakzination berichtet (Schlesinger, Goldscheider, Dreifuss, Kammerer und Woltering, Reichmann, Matko u. a.). Schlesinger und Dreifuss z. B. beobachteten nach der Typhusimpfung in ca. 5—8 pCt. der Fälle eine deutlich nachweisbare Grössenzunahme der Milz, in manchen Fällen bis zur Palpabilität derselben.



Weiter erweckt in unserem Falle das Verhalten der Leukämiker gegenüber der Immunisierung ganz besonderes Interesse, da nach den Untersuchungen von Moreschi und H. Rotky bei 10, diesbezüglich untersuchten Leukämiekranken, unter denen sich etwa 3 Fälle mit lymphatischer und 7 mit myeloischer Leukämie befanden, sowohl die antigene als auch die pyrogene Wirkung der Typhusbazillen aufgehoben, eventuell stark reduziert war. Sogar 10—25 mal stärkere Gaben des Typhusimpfstoffes als sie bei normalen Individuen zur Anwendung kamen, erzeugten nach Moreschi nur bei einem unter diesen Leukämikern eine Temperaturerhöhung von 39,4° und nur bei einem Falle fiel die Agglutination in der Stärke von 1 : 10 positiv aus.

Nebenbei sei angeführt, dass Brezina im Tierexperiment die blutbildenden Organe durch Einverleibung leukotoxischer Substanzen zu schädigen suchte und bei derart behandelten Tieren auch tatsächlich eine Verminderung der Agglutininbildung fand. Kraus und Schiftmann betrachteten jedoch die Resultate Brezina's nicht für einwandfrei, da durch die Einverleibung derartiger Substanzen nicht allein das hämopoetische System, sondern gleichzeitig der gesamte Organismus geschädigt wurde.

Endlich hat v. Wiesner an 5 obduzierten Typhusfällen raschere Abheilung der Darmveränderungen nach spezifischer Vakzinebehandlung feststellen können. Es fanden sich trotz der Krankheit in der 3. Woche im Dünndarm nur vereinzelte, bereits in Ueberhäutung begriffene Geschwüre vor. Auch die Peyer'schen Plaques wiesen keine deutliche Schwellung mehr auf und zeigten bereits erkennbare Pigmentierung.

Aufbau der Lymphdrüsen, der Peyer'schen Plaques, der Milz und der Lunge eines normalen Meerschweinchens. Vorkommen der echten Eosinophilen in denselben unter normalen und pathologischen Verhältnissen.

Die Mehrzahl aller Autoren, die sich mit der Erforschung der Bildungsstätte der Antikörper beschäftigt hatten, haben sich vorwiegend des Meerschweinchens bedient. Es scheint uns deswegen von grossem Vorteil, dass wir ebenfalls diese Tierspezies zu unserem tierexperimentellen Studium über die Reaktion des lymphatischen Apparates nach Impfungen herangezogen haben. Das ermöglicht vor allem, die von uns gewonnenen Resultate mit den Erfahrungen Anderer zu vergleichen und in eine Parallele zu ziehen. Gewiss ein Umstand, der vieles zum Verständnis der komplizierten biologischen Vorgänge und der zellulären Veränderungen im Lymphdrüsensystem, hervorgerufen durch die Vakzination, beitragen dürfte.

Beim Studium der Verhältnisse im Meerschweinchen wirkt nur der Umstand bis zu einem gewissen Grade störend, dass in dessen Blute nebst echten Eosinophilen sogenannte Pseudo-Eosinophile, auch azidophile Spezialzellen genannt, kreisen. Die Unterscheidung derselben von einander ist jedoch in der von uns zur Färbung der Organschnitte allgemein angewendeten May-Grünwald-Panchrom-Färbung nach Pappen-



heim bei einiger Uebung nicht schwer, da das Protoplasma der Eosinophilen vollgepfropft und grobgekörnelt, mit glänzend-kupferrotem Farbenton erscheint. Im Gegensatz zu diesen sind die Körnchen der azidophilen Spezialzellen viel spärlicher, zarter, kleiner, ungleich gross und bei der genannten Färbung etwas blassrosarot. Scharfe Trennung der beiden Zellarten ermöglicht die Färbung mit dem Methylgrün-Pyronin-Orange-Neutralgemisch nach Grosso, bei welcher die echten Eosinophilen eine sattgelbe Farbe annehmen, während die Pseudoeosinophilen nur blassgelb erscheinen.

Was die Stellung der azidophilen Spezialzellen anbelangt, so sind diese Zellen nach dem heutigen Stande der Kenntnisse identisch mit neutrophilen Polynukleären des Menschen und unterscheiden sich von denselben nur durch stärkeres Hervortreten des „sauren Charakters", d. i. durch stärkere Azidität der Granulation zu sauren Farbstoffen. Die azidophilen Spezialzellen stehen hiermit in keiner Beziehung zu den echten Eosinophilen, weswegen wir auch bei unseren Forschungen die prinzipielle Trennung der beiden Zellarten durchführen.

Unser Studium über die Wirkung der verschiedenen Vakzine erstreckt sich auf das Lymphdrüsensystem, die Milz, Peyer'schen Plaques und endlich auf die Lunge.

Die Lymphdrüsen des Meerschweinchens, welche wir der Einfachheit halber entsprechend ihrer Lage in Hautdrüsen und innere Lymphdrüsen einteilen, wobei wir unter den letzteren die Bronchial-, Zökal- und Mesenterialdrüsen verstehen, weisen beim gesunden Meerschweinchen verschiedene Grössen auf. Die Hautdrüsen, d. i. die Axillar- und Inguinaldrüsen, sind zumeist stecknadel- bis hirsekorngross. Die Inguinaldrüsen bestehen fast immer aus 2—3 Drüschen, welche eingeschlossen im Fettgewebe in der Inguinalfalte liegen und beim Präparieren dieser Gegend leicht zu finden sind. Die Axillardrüsen hingegen kommen fast immer einzeln vor und sind gewöhnlich in eine grössere Fettkapsel eingeschlossen. Die Bronchialdrüsen, die zu zweit symmetrisch beiderseits an der Rückenseite der Trachea liegen, sind individuell verschieden gross; ihre Grösse schwankt zwischen der eines Stecknadelkopfes und eines Hirsekornes. Von ähnlichen Dimensionen sind auch die beiden Zökaldrüsen, welche im Mesenterium liegen, das zwischen dem untersten Teil des Ileum und des Zökum ausgespannt ist. Endlich sind die Mesenterialdrüsen bei der Mehrzahl der Meerschweinchen etwa linsengross und bestehen gewöhnlich aus zwei Anteilen, welche durch eine schmale Mesenterialbrücke getrennt sind. Nicht selten enthalten diese Lymphdrüsen bei älteren Meerschweinchen makroskopisch erkennbare, zumeist bindegewebige, oft aber auch nekrotische Herde, aus welchem Grunde wir zu unseren Experimenten womöglich nur jüngere, etwa 250—350 g schwere und gesunde Tiere gewählt haben.

Weiter gibt es bei jedem Meerschweinchen gleichzeitig Lymphdrüsen in voller Tätigkeit und Lymphdrüsen im Zustande völliger Ruhe. Im letzteren sind die Follikel der Drüsen klein und die Sinus kollabiert. Nur im Zentrum solcher Lymphdrüsen können einzelne Hohlräume vorkommen, welche zumeist keine Zellen enthalten. Plasmazellen, Eosino-

phile und azidophile Spezialzellen fehlen in diesen Drüsen, so dass sie bloss aus Lymphozyten aufgebaut erscheinen.

Befinden sich aber die Lymphdrüsen in Tätigkeit, dann treten in denselben die Follikel deutlicher hervor, indem sie durch Zunahme des Keimzentrums und der Rindenschichte beträchtliche Vergrösserung erfahren. Im Zentrum und an der Peripherie der Lymphdrüsen bilden sich mehr oder minder weite Sinus hervor, in welchen kleine Lymphozyten und mitunter Erythrozyten auftreten. Azidophile Spezialzellen kommen in denselben etwas häufiger als die Eosinophilen vor und sind hauptsächlich in den Mesenterialdrüsen zu finden. Desgleichen begegnet man grossen Lymphozyten und proliferierten Sinusendothelien nicht selten in den Hohlräumen dieser Lymphdrüsen, woselbst sich auch beide Zellarten in Mitose befinden können.

Ferner treten in den Strängen und im interfollikulären Gewebe während des Funktionszustandes der Lymphdrüsen Plasmazellen, Reizungszellen und echte Eosinophile auf (Besanzon und Labbé, Opie, Schwenker und Schlecht). Die Zahl der letzteren ist stets gering und sie liegen zumeist einzeln und selten in Gruppen beisammen. In die Follikel selbst wandern sie nicht ein (Bezancon und Labbé). Letztere erreichen nur die azidophilen Spezialzellen, zumeist in der Zahl von 2—5.

Das Auftreten der Eosinophilen in den Lymphdrüsen in pathologischer Anzahl hat man bis jetzt bei Filaria loa in den Sinus der regionären Drüsen gesehen und ist von Labbé und Lordat im Anschluss an intraperitoneale Injektion von Jod-Jodkaliumlösung beobachtet worden, welch letzterer Befund auch Nicolson und Marchildon bestätigt haben. Weiter fand O. Meyer bei einem malignen Granulom und Labbé beim Magenkarzinom Eosinophilie der regionären Lymphdrüsen. Weiter tritt nach Schlecht und Schwenker in den Lymphdrüsen des anaphylaktischen Tieres Vermehrung der Eosinophilen ein. Endlich hat Stschastnyi nach intraperitonealen Injektionen von arteigenen und fremden Erythrozyten Vergrösserung der Lymphdrüsen, Erweiterung der Sinus und Auftreten perivaskulär angeordneter Eosinophiler an der Peripherie einzelner Follikel beschrieben. Dabei enthalten die erweiterten Sinus eine grosse Anzahl von Mononukleären und Lymphozyten sowie zahlreiche Phagozyten und Pigmentzellen. Nähere Angaben über den Zeitpunkt des Eintritts, der Dauer dieser Erscheinungen in den Lymphdrüsen fehlen leider in dieser interessanten und wichtigen Arbeit.

Die Peyer'schen Plaques kommen im Dünndarm des Meerschweinchens in stark begrenzter Zahl vor und sind mässig stark hervortretend. Am augenfälligsten ist ein Aggregat derselben im obersten Jejunum, etwa 10 cm von der Plica duodenujejunalis entfernt und ein zweites im untersten Ileum, knapp vor der Einmündung desselben in den Dickdarm. Die Länge dieser Plaques beträgt etwa 0,3—0,4 cm.

Auch an den Peyer'schen Plaques unterscheiden wir ähnlich wie beim Lymphdrüsensystem ruhende und funktionierende. In letzteren sind die Follikel gut entwickelt und weisen zahlreiche Lymphoblasten in in-



direkter Mitose auf. Weiters treten Plasmazellen im interfollikulären Gewebe und in der Rindenschichte des Follikels auf. Mitosen dieser Zellen kommen beim normalen Meerschweinchen nur selten vor. Gleichzeitig wandern in die Submukosa und in die Zotten echte Eosinophile zumeist in grösserer Anzahl ein. Oft begegnet man ihnen auch im interfollikulären Gewebe, nie aber in den Follikeln selbst. In diesen kommen nur azidophile Spezialzellen vor, während sie in den anderen Bestandteilen der Peyer'schen Plaques nur selten auftreten. Diesen Zustand der Funktion zeigen die Peyer'schen Plaques fasst ausschliesslich während der Füllung und Verdauungstätigkeit des Dünndarmes (Erdely, Pirone). Für seltene Ausnahmen, wo die Peyer'schen Plaques das Bild der Funktion trotz der Leere des Darmes boten, konnten wir keinen entsprechenden Grund, wie Darmparasiten usw. finden.

Im Zustande der Ruhe bieten die Peyer'schen Plaques nichts Wesentliches dar. Die Follikel sind klein und enthalten keine oder nur einzelne Makrophagen und Lymphoblasten in Mitose. Echte Eosinophile kommen nur vereinzelt in der Submukosa vor und in den Follikeln fehlen azidophile Spezialzellen.

Ueber pathologische Vermehrung der echten Eosinophilen in den Peyer'schen Plaques ausserhalb der Verdauung ist nichts Näheres bekannt. In den übrigen Darmabschnitten ist aber dieselbe bei Anwesenheit von Darmparasiten, nach subkutanen Pilokarpininjektionen, ferner nach der Einführung vom Pankreassaft (Simon und Stassomo) und nach intravenösen Sekretininjektionen (Simon) beobachtet worden. Vermehrung der Eosinophilen in der Darmschleimhaut in Anschluss an die Darmfüllung und Verdauungstätigkeit selbst wurde von R. Heidenhain, Simon, Schwarz, Sansonow, Schlecht und Schwenker u. a. mitgeteilt. Endlich fanden dieselbe Schlecht und Schwenker im anaphylaktischen Versuch 48 Stunden nach intravenöser Reinjektion von 5 ccm Serum. Die Serosa des Darmes erscheint dabei hyperämisch und die Submukosa zellreich. Die vermehrten Zellen setzen sich u. a. aus Lymphozyten, lymphoiden Zellen und plasmaartigen Elementen (!) zusammen. Die Hauptmasse der Zellen besteht jedoch aus echten Eosinophilen, die besonders an der Basis der Zotten und in der Submukosa dicht gedrängt liegen. An vielen Stellen wandern sie entlang den Bindegewebszellen bis in die Spitzen der Zotten der Oberfläche zu und man gewinnt stellenweise den Eindruck, als wollten die Eosinophilen die Schleimhaut durchwandern. Diese Erscheinungen sind am stärksten im mittleren und unteren Dünndarm ausgesprochen, weniger im Dickdarm und oberen Jejunum. Innerhalb der ersten 11—18 Stunden nach der Reinjektion besteht jedoch im Darm nur eine Vermehrung der Zellen in der Submukosa und an der Basis der Zotten. Die Zellen setzen sich dabei vorwiegend aus kleinen Lymphozyten und lymphoiden Elementen mit breitem Protoplasma zusammen, von denen viele den Plasmazellen gleichen. Neutrophile und Eosinophile sind nur in mässiger Zahl vorhanden.

Die Milz eines normalen Meerschweinchens misst im Längsdurchmesser etwa 1—2 cm und ist etwa 0,3—0,4 cm breit. Der Blutreichtum



der Milz, der Gehalt derselben an azidophilen Spezialzellen sowie Eosinophilen, ferner die Zahl und die Grösse der Follikel ist unter normalen Verhältnissen starken Schwankungen unterworfen. Es gibt einerseits Milzen, deren Blutreichtum gering und der Gehalt an azidophilen Spezialzellen und Eosinophilen kaum nennenswert ist. Andererseits wiederum solche, bei denen die Sinus mit Blut vollgepfropft sind und in denselben eine Unmasse von azidophilen Spezialzellen und Eosinophilen in grösserer Anzahl vorkommen, wobei auch die Follikel derselben verbreitert sind, und oft mehrere azidophile Spezialzellen enthalten. Nach Opie und unserer Erfahrung beherbergen sie dagegen nie echte Eosinophile, welche nur in der Pulpa vorkommen.

Diese Schwankungen im Verhalten der Milz hängen nach den Untersuchungen von Ciazzio und Pizzini, von Pirone u. a. von der Verdauung ab. Pirone fand in der Milz während der Verdauung Vergrösserung der Follikel und Vermehrung der Lymphozyten, Plasmazellen und Megakaryozyten. Ausserdem liess sich in derselben eine Steigerung der Phagozytose infolge vermehrter Hämolyse und endlich Vermehrung der Eosinophilen bei gleichzeitiger myeloischer Reaktion wahrnehmen. Nach Teichmüller besteht beim Meerschweinchen ein Parallelismus zwischen der Zahl der echten Eosinophilen in der Darmwand und Milz, die je nach dem Ernährungszustande schwankt. Bei guter Ernährung enthält die Milz reichlich eosinophile Zellen, die sich während des Fastens noch vermehren. Im verhungerten Tiere dagegen enthält die Milz nur wenig Zellen.

Ausserhalb der Verdauung wurde Vermehrung der Eosinophilen in der Milz von Labbé und Lortat Jakob gleich wie in den Lymphdrüsen nach intraperitonealer Einverleibung von Jodjodkaliumlösung gesehen. Ferner beschrieb dieselbe Schlecht und Schwenker nach durch Wochen fortgesetzten Seruminjektionen, während nach einfacher intraperitonealer Injektion von 0,1 ccm Serum kaum eine Ansammlung der Eosinophilen in der Milz stattfand. Weiters hat Jarotzky nach, gleichzeitiger Injektion von virulenten Bazillen und Immunserum Auftreten von eosinophilen Myelozyten in der Milz gesehen, deren Zahl in den ersten 72 Stunden den Höhepunkt erreichte. Die Zellen lagen dabei gruppenweise beisammen. Eine 6 mal stärkere Ansammlung der Eosinophilen in der Milz hatte die Infektion mit dem Schweinerotlauf zur Folge, welche Erscheinung überdies mit einem Blutreichtum der Rindenschichte, mit Vermehrung der Karyokinesen und Megakaryozyten einherging. Endlich haben Stschastnyi und Sternberg nach Einverleibung von eigenen und artfremden Erythrozyten Zunahme der Eosinophilen in der Milz beobachtet. Ersterer fand nebstbei Vergrösserung der Milz mit Erweiterung der Sinus, Hyperämie der Pulpa und endlich in den Gefässen der Milz nebst Pigmentzellen und Phagozyten massenhaft eosinophile Zellen.

Endlich hätten wir noch das Verhältnis der Eosinophilen zum Respirationstrakte zu besprechen. Bei einem gesunden Meerschweinchen kommen echte Eosinophile konstant, wenn auch nur sehr spärlich vor, und liegen hauptsächlich in der Schleimhaut der Trachea



und Umgebung der grösseren Bronchien der Lunge. In den Septen selbst trifft man die Eosinophilen höchst selten; dagegen nach Schlecht und Schwenker sowie Noeske etwas häufiger in der Umgebung der lymphatischen Herde der Lunge.

Vermehrung der Eosinophilen in der Lunge haben Bogomeletz und Hehn bei der Kohlenoxydvergiftung, dann Bohland nach Atropininjektionen und ferner Schlecht und Schwenker im anaphylaktischen Versuch nach zweimaliger intraperitonealer Seruminjektion beobachtet. Nach einmaliger intraperitonealer Reinjektion von Serum macht sich die Vermehrung der Eosinophilen bereits eine Stunde nach der zweiten Injektion in der Umgebung der grösseren Bronchien und in der Lunge bemerkbar, während die Brust- und Mesenterialdrüsen, Milz und Knochenmark normales Verhalten zeigen. 24 Stunden später ist die Zahl der Eosinophilen in der Lunge und in der Umgebung der Bronchien enorm gross, wobei auch Vermehrung derselben in den Bronchialdrüsen eintritt. Die Mesenterialdrüsen, Milz und Knochenmark zeigen dagegen keine Vermehrung der Eosinophilen. Dagegen besteht sie in der Lunge und Umgebung noch am dritten Tage der Reinjektion.

Nach fortlaufenden, über Wochen sich erstreckenden Seruminjektionen bieten die Lunge und die Bronchien einen normalen Befund! Es tritt hingegen eine starke Ansammlung von Eosinophilen in der Umgebung der Follikel der Milz, Brust- und Mesenterialdrüsen ein. — Die stärkste Zunahme der Eosinophilen haben Schlecht und Schwenker in der Lunge und Umgebung der Bronchien bei intraperitoneal sensibilisierten Tieren nach Inhalation von Serum sowie abgetöteten Bakterien wie Bact. coli, Staphylokokken usw. beobachtet, indem die Eosinophilen 24 Stunden später die grösseren Bronchien in ungeheurer Menge umlagerten und die Alveolen der Lunge fast gänzlich ausfüllten. Bemerkenswerterweise war dabei fast ein Drittel derselben pseudoeosinophil, während im anaphylaktischen Versuch echte Eosinophile weit an Zahl überwogen. Die Einwanderung der azidophilen Spezialzellen in die Lunge führen die Autoren auf den Gehalt derselben an proteolytischem Ferment zurück, mit dem diese Zellen das injizierte Serum abzubauen scheinen, worauf die neu entstandenen parenteralen Verdauungsprodukte chemotaktisch die echten Eosinophilen anlocken.

Gleich Schlecht und Schwenker konnte endlich Stschastnyi beim Meerschweinchen einen ähnlichen Lungenbefund nach einmaliger intraperitonealer Injektion von Erythrozyten (mit oder ohne Kern) und nach subkutaner Einverleibung von roten Blutkörperchen der gleichen Tierspezis erheben, indem sich am 2. und 3. Tage (!) echte Eosinophile in der Umgebung der Bronchien, am Lungenhilus, in den Kapillaren und in den perivaskulären Räumen anhäufen. Einzelne dringen auch ins Lumen der Bronchien ein.

Zusammenfassend ergibt sich also, dass es im Lymphdrüsensystem eines normalen Meerschweinchens nebeneinander Drüsen gibt, die sich in Tätigkeit befinden und solche im



ruhenden Zustande. Die physiologische Tätigkeit der Lymphdrüsen äussert sich in der Grössenzunahme der Follikel, Erweiterung der Sinus, Proliferation des Sinusendothels und Auftreten von kleinen Lymphozyten in denselben. Erythrozyten, Makrophagen und Plasmazellen treten mit Vorliebe in dem Sinus der Abdominaldrüsen auf. Mitunter begegnet man auch in diesen grossen Lymphozyten und Mitosen derselben sowie der Plasmazellen in den Strängen. Während der Funktion findet auch eine Einwanderung von Eosinophilen in die Stränge, in das interfollikuläre Gewebe und einzelner in die Sinus statt. In die Follikel selbst dringen nur azidophile Spezialzellen, welche für gewöhnlich auch in den Sinus funktionierender Lymphdrüsen auftreten.

Die Sonderstellung der Mesenterialdrüsen im Lymphdrüsensystem dürfte am ehesten mit der nahen Lage derselben zum Darme im Zusammenhange stehen und vielleicht darin eine Erklärung finden, dass die vom Darme aus resorbierten Eiweisskörper besonders stark reizend auf diese Drüsengruppe wirken dürften[1]).

Der Funktionszustand der Peyer'schen Plaques äussert sich in der Grössenzunahme der Follikel, Vermehrung der Mitosen und Mikrophagen in denselben, Einwanderung der Eosinophilen in das interfollikuläre Gewebe und in die Submukosa und endlich im Eindringen der azidophilen Spezialzellen in die Follikel.

Der Gehalt der Schleimhaut des Darmes und der Milz an echten Eosinophilen scheint nach Teichmüller u. a. in Abhängigkeit von der Darmfüllung und Verdauung und endlich nach Schwarz, Simon, Opie usw. speziell mit der Eiweissverdauung in Zusammenhang zu stehen. Vermehrung der Eosinophilen in den Lymphdrüsen, der Darmschleimhaut, ferner in der Milz und endlich in der Lunge, bedingen parenterale Eiweisszufuhr und ausserdem in den Drüsen und Milz intraperitoneale Injektionen von chemischen Substanzen, wie die Jodjodkaliumlösung.

I. Teil.

Reaktion des Lymphdrüsensystems, der Milz, der Peyer'schen Plaques und der Lunge nach subkutaner Einverleibung der Typhusvakzine.

Wie ersichtlich, sind wir betreffs der Bildungsstätte der Antikörper ziemlich genau orientiert und wissen auch, wann in denselben die Produktion der Antikörper nach der Vakzination einsetzt und wie lange sie anhält. Unsere Aufgabe soll sein, diese Organe, darunter speziell das Lymphdrüsensystem, Milz und auch die Peyer'schen Plaques, bezüglich der Vorgänge im Anschluss an die Vakzination zu untersuchen und

1) De Napoli und Pirone fanden in den Mesenterialdrüsen während der Verdauung Vergrösserung und Zunahme der Keimzentren, ferner vermehrte Lymphozytenproduktion und Steigerung der Phagozytose.



wollen heute über Veränderungen in denselben nach der Typhusschutzimpfung berichten.

Aus bereits angeführten Gründen wurden zu unseren Versuchen nur Meerschweinchen von etwa 250—350 g Körpergewicht gewählt, denen wir in Zeitintervallen von 8 Tagen verschieden grosse Mengen der polyvalenten Typhusvakzine des Serotherapeutischen Institutes in Wien injizierten, welche in 1 ccm 500 Millionen Bazillen enthält. Den Tieren entzogen wir aus bekannten Gründen innerhalb der letzten 20 Stunden vor deren Tod jede Nahrung. Die Tötung selbst erfolgte durch den Nackenschlag unmittelbar vor der Obduktion. Die für unsere Zwecke bestimmten Organe wurden zuerst 12 Stunden lang in einer Mischung von Müller'scher Flüssigkeit + 40 proz. Formollösung (im Verhältnis 1 : 10) fixiert und nachher für 48 Stunden in reine Müllerflüssigkeit gebracht. Die Fixierung von Darmstücken durfte nur auf 12 Stunden in der ersten Flüssigkeit beschränkt bleiben, da längeres Verweilen dieser Organe in den genannten Härtungsflüssigkeiten die Färbbarkeit der Präparate wesentlich beeinträchtigte.

Zur Untersuchung gelangten die beiderseitigen Axillar- und Inguinaldrüsen, letztere stets mit dem umhüllenden Fettgewebe, um die lokale Wirkung der Typhusvakzine kennen zu lernen, dann die Bronchialdrüsen mit der Trachea, ein Stück Lunge aus der Hilusgegend, die Milz, die beiden Bauchdrüsengruppen und je ein Peyer'sches Plaques aus dem untersten und obersten Dünndarmabschnitt.

Die Schnitte wurden zunächst mit der May-Grünwald'schen Lösung und nachher mit dem Panchrom von Pappenheim gefärbt. Da jedoch der käufliche „May-Grünwald" bei längerem Stehen in der Temperatur von 37° Zersetzungen eingehen kann, griffen wir zur gewöhnlichen 0,3proz. Eosinmethylenblaulösung, zu deren Herstellung wir reinen Methylalkohol von Kahlbaum und pulverisiertes Eosinmethylenblau von Grübler benützten. Diese Lösung übertraf bei unserer Arbeit den „May-Grünwald" insoferne, als wir in ein und derselben, mit Wasser angemachten Farbstofflösung (Eosinmethylenblau + Aq. dest. aa) ohne weiteres 5—10 Präparate hintereinander färben konnten, trotzdem dabei die Lösung 1—2 Stunden lang im Brutofen von 37° belassen werden musste. Die Haltbarkeit der Flüssigkeit führt zur enormen Ersparnis an Farbstoffen, was namentlich in unserem Falle, wo über 2000 Präparate zur Färbung gelangten, in die Wagschale fällt.

Die Färbung selbst wurde anfangs genau nach den ursprünglichen Vorschriften von Pappenheim vorgenommen. Später aber wählten wir für unsere Zwecke etwas schwächere Panchromlösung (80 ccm Aq. dest. + 60 Tropf. Farbstoff), in welcher die Präparate 20 Min. verweilten. Dementsprechend musste auch eine schwächere Pikrinlösung (0,1 pCt.) zur Beizung des Azurs und zur Differenzierung das weniger angreifende, von Pappenheim selbst angegebene Gemisch von Alkoholazeton und Xylol (Alkol. abs. + Acet. pur. aa 1 + Xyloli 14 Teile) angewendet werden. Der Vorteil dieser Modifikation besteht gleichfalls in einem geringeren Verbrauch der Differenzierungsflüssigkeiten und endlich darin, dass die Färbung der Zellen zarter, aber schärfer ausfällt.



Die Färbung ist ziemlich dauerhaft und blasst nur allmählich ab. Wir selbst besitzen bereits $1^1/_2$ Jahre alte Schnitte, welche an der ursprünglichen Güte der Färbung nichts eingebüsst haben. Die Präparate müssen jedoch sorgfältig vor dem Tageslichte geschützt werden, da direktes Sonnenlicht die Färbung in allerkürzester Zeit zerstört.

Die Vorschriften der kombinierten Eosinmethylenblau-Panchromfärbung würden demnach in unserem Falle folgendermaassen lauten: Färben der Schnitte durch 10 Minuten in 0,3proz. Methylenblaulösung + Aq. dest. (aa) bei 37°, dann ohne Abspülung 20 Minuten lang in der Panchrom- + Aq. dest.-Lösung (8 ccm Aq. dest. + 6 Tropfen Panchrom). Kurzes Abspülen in Aq. dest.; Beizen der Schnitte mit 0,1proz. Pikrinsäurelösung durch ein paar Sekunden; gründliches Waschen in gewöhnlichem Wasser (in unserem Falle von der Wasserleitung) etwa 3 bis 5 Minuten; Lackierung mit 2proz. Uranylazetatlösung ein paar Sekunden lang; Waschen mit gewöhnlichem Wasser 1—2 Minuten; Trocknen der Präparate zwischen faserfreiem Filtrierpapier; Differenzierung mit dem Alkohol- + Azeton- + Xylolgemisch einen Moment lang, rasches Abspülen dieser Lösung mit absolutem Alkohol und weiteres Differenzieren mit demselben unter Zuhilfenahme des Mikroskopes. Gründliche Entfernung des Alkohols mit Ol. Cajeputi und Einschliessen der Präparate in neutralem Kanadabalsam.

A. Injektion von 1 ccm Typhusimpfstoff.

Dieselbe wurde subkutan in die linke Inguinalgegend vorgenommen. Die Tiere blieben ähnlich wie zumeist bei allen anderen Versuchen mit der Typhusvakzine, selbst nach Einverleibung grösserer Dosen derselben, wie 2 ccm, wohlauf.

Bei unserem Studium richteten wir unser Augenmerk auf die Veränderungen in den Lymphdrüsen, das Verhalten der Follikel, der Stränge, auf das der Sinusräume und der Zellen in denselben. Weiteres achteten wir auf das Verhalten der azidophilen Spezialzellen und Eosinophilen, sowie der Plasmazellen im Lymphdrüsensystem und in den Peyer'schen Plaques. An der Injektionsstelle wurde nachgesehen, inwieweit die Einverleibung des Impfstoffes Veränderungen am subkutanen Fettgewebe, an den Blutgefässen, an deren Umgebung und endlich an den benachbarten Muskeln sowie Nervenstämmen hervorgerufen hat.

Der Ablauf der Reaktion gestaltete sich in den oben erwähnten Organen folgendermassen: Lokal ruft die einmalige Injektion der Vakzine am ersten Tage mässiges Oedem des subkutanen Gewebes mit Einwanderung von zahlreichen Lymphozyten und azidophilen Spezialzellen in dasselbe hervor. Echte Eosinophile sind nur spärlich vertreten. Die Gefässe sind erweitert und enthalten häufig Pseudoeosinophile im Lumen.

In den nächsten 48 Stunden nimmt die Intensität des lokalen Oedems sowie die Zellenansammlung daselbst wesentlich noch zu. Die azidophilen Spezialzellen sind reichlich vorhanden und liegen zum Teil zerstreut, zum anderen Teil in grösseren Gruppen und Haufen bei-

sammen im ödematösen Gewebe, in der Umgebung der Gefässe und den Kapillaren entlang. Echte eosinophile Zellen sind nur in geringer Anzahl vertreten. Weiters liegen zwischen den beiden Zellenarten noch kleine, dann einzelne grosse Lymphozyten, Plasmazellen und Phagozyten. Letztere finden sich am ersten Tage der Vakzination nur ganz vereinzelt und sind am dritten Tage am reichlichsten vorhanden. Häufig schliessen diese Zellen im Protoplasma 1—3 azidophile Spezialzellen oder nur azidophile Körnchen ein.

Der Höhepunkt der lokalen Reaktion wird etwa am 3. Tage nach der Einverleibung des Impfstoffes erreicht. Von da ab nimmt das Oedem des subkutanen Gewebes und die Menge der eingewanderten Zellen ziemlich rasch ab, so dass bereits 7 Tage nach der Vakzination im Bereiche der Injektionsstelle ausser gerade noch erkennbarer Vermehrung der fixen Bindegewebszellen und vereinzelten eingelagerten Lymphozyten und Plasmazellen nichts Wesentliches mehr zu bemerken ist.

Im Lymphdrüsensystem selbst ruft eine einmalige Injektion von 1 ccm Impfstoff in den ersten 24 Stunden hauptsächlich in den Hautdrüsen erkennbare Veränderungen hervor, welche einerseits in einer Erweiterung der Sinus und Auftreten von Zellen in denselben bestehen, die normalerweise in den Sinus nur selten erscheinen. Die Sinus enthalten ziemlich reichlich kleine Lymphozyten, unter denen auch einzelne grosse und azidophile Spezialzellen auffallen. Letztere entdeckt man auch in einzelnen Follikeln, speziell in jenen der Hilusgegend der regionären Lymphdrüsen. Echte Eosinophile sind unter den Zellen der Sinus höchst selten zu entdecken. In den Follikeln selbst fehlen sie gänzlich; hingegen kommen sie in den Strängen und im interfollikulären Gewebe der Drüsen ziemlich reichlich vor. Die Follikel der Hautdrüsen befinden sich der Mehrzahl nach in reger Tätigkeit und fallen in der Hilusgegend der regionären Lymphdrüsen durch die Grösse und den grossen Gehalt an Lymphoblasten in Mitose auf.

Im Gegensatz zu den Hautdrüsen sind bei dieser Dosis der Vakzine innerhalb der ersten 24 Stunden in den inneren, das ist Brust- und Abdominaldrüsen, nur einzelne der angeführten Veränderungen ausgeprägt.

Erst am 2. Tage dehnt sich die Reaktion auf das ganze Lymphdrüsensystem sichtbar aus und erreicht damit den Höhepunkt. Die Sinus der Drüsen sind allenthalben weit und mehr oder minder zellreich. Die Zellen setzen sich hauptsächlich aus kleinen Lymphozyten zusammen. In einzelnen Lymphdrüsen begegnet man auch grossen Lymphozyten und in der regionären Drüse auch vereinzelten in indirekter Mitose. Azidophile Spezialzellen kommen in den Sinus ähnlich wie am Vortage nur spärlich und auf einzelne Lymphdrüsen verteilt vor. Dagegen hat die Menge der echten Eosinophilen in den Strängen und im interfollikulären Gewebe der Drüsen bedeutend zugenommen. In den Follikeln selbst sind sie nirgends zu entdecken. Die Follikel erscheinen speziell in den regionären Drüsen etwas grösser als gewöhnlich. Einzelne enthalten auch azidophile Spezialzellen und weisen erhöhten Gehalt an Lymphoblasten in Mitose auf.



Am 3. Tage der Vakzination zeigen die Veränderungen, die in den Lymphdrüsen durch die Einverleibung des Typhusimpfstoffes hervorgerufen werden, bereits deutliche Abnahme. Die Sinus erscheinen eng und zellärmer als am Vortage. Die grossen Lymphozyten und die azidophilen Spezialzellen kommen nur selten und fast ausschliesslich in den Sinus der linken Inguinaldrüse vor. Hingegen sind die echten Eosinophilen noch ziemlich reichlich in den Strängen und im interfollikulären Gewebe der Drüsen enthalten. Die Follikel selbst weisen nichts Wesentliches mehr auf.

Vom 4. Tage nach der Injektion bieten die Lymphdrüsen zumeist nichts Auffallendes mehr dar. Der Zellgehalt der Sinus setzt sich nur aus kleinen Lymphozyten zusammen und auch die Menge der echten Eosinophilen in den Strängen und im interfollikulären Gewebe entspricht bereits der Norm.

Ferner ruft die einmalige Injektion von 1 ccm Typhusimpfstoff in der Milz keine wesentliche Veränderung an der Weite der Sinus hervor. Hingegen kommt es in denselben und speziell in den Milzvenen zur Anhäufung von vorwiegend azidophilen Spezialzellen, welche am 2. Tage hauptsächlich in der Umgebung der Follikel liegen und stellenweise daselbst grössere Ansammlungen bilden können. In den Follikeln selbst begegneten wir dieser Zellart zumeist am 3. Tage. Vom 4. Tage der Vakzination ist an der Milz ausser Anwesenheit von Zellen mit stark basophilem Protoplasma nichts Abnormes mehr zu bemerken.

Auffallend war der Milzbefund beim Meerschweinchen 9 am 4. Tage nach der Einverleibung des Impfstoffes. Die Milz war beträchtlich geschwollen und wies einen Durchmesser von 3 cm und eine Breite von 1,5 cm auf. Das ganze Organ war dabei in ein dickes und ziemlich festes Blutkoagulum gehüllt, das aus einer kleinen Rissstelle am distalen Ende der Milz hervorkam. Im übrigen bot die Milz alle Zeichen eines akuten Milztumors.

Mikroskopisch erwies sich dieselbe ungemein hyperämisch. Die Sinus waren stark erweitert und die Follikel deutlich vergrössert. Weiters erschienen die Kapillaren in der Rindenschichte einzelner Follikel derart verbreitert und mit Blut gefüllt, dass es den Anschein hatte, als ob in die Rindenschichte dieser Follikel Hämorrhagien stattgefunden hätten. Im Milzgewebe selbst waren an einzelnen Stellen Blutungen sichtbar, die zur Lockerung von Strängen und Follikeln führten. Am distalen Pole fand sich ein derart mächtiger Blutungsherd, dass er die ganze Breite der Milz einnahm und im Bereiche des Kapselrisses bis an die Oberfläche reichte. In den Sinus und Follikeln waren allenthalben grosse Mengen von azidophilen Spezialzellen sichtbar; die echten Eosinophilen kamen nur selten vor. Auffallend gross war ferner die Zahl der Blutplättchen in den Milzvenen, Sinus und in den Blutungsherden. Das Blutkoagulum selbst schloss endlich im Fibrinnetz nebst Erythrozyten einzelne Follikelreste und Milzzellen ein.

Weiters hat die Einverleibung von 1 ccm Typhusvakzine an den Peyer'schen Plaques keine makroskopisch erkennbaren Veränderungen zur Folge, wobei vorausgeschickt werden möge, dass alle in denselben



vor sich gehenden Veränderungen im untersten Ileum viel stärker ausgesprochen sind als im Jejunum. Die Erscheinungen, die sich nach der Vakzination mit 1 ccm in den Peyer'schen Plaques einstellen, bestehen zumeist in geringer Grössenzunahme der Follikel. Im untersten Ileum fallen auch in denselben die vielen Lymphoblasten in Mitose auf. An den beiden ersten Tagen wandern auch einzelne Spezialzellen in die Follikel, wobei sie am ersten Tage der Vakzination hauptsächlich in der Rindenschichte vorkommen und erst am 2. Tage in das Keimzentrum eindringen. Echte Eosinophile liegen fast ausschliesslich im interfollikulären Gewebe, in der Submukosa und in den Zotten, woselbst sie namentlich am 2. und 3. Tage nach der Injektion in vermehrter Menge erscheinen. Vom 3. Tage an kehren die Verhältnisse in den Follikeln rasch zur Norm zurück und nur die Anwesenheit einzelner Zellen mit stark basophilem Protoplasma im interfollikulären Gewebe deutet noch einige Tage auf die abgelaufene Reaktion in den Peyer'schen Haufen hin.

Endlich kommt es in der Umgebung der grösseren Bronchien und der Schleimhaut der Trachea zu keinen nennenswerten Vorgängen und Ansammlung der eosinophilen Zellen. Trotzdem begegneten wir am 2. und spez. am 3. Tage der Vakzination echten Eosinophilen stellenweise im Epithel der Schleimhaut der Luftröhre und im Lumen derselben.

Anschliessend müssen wir noch erwähnen, dass die Einverleibung der Typhusvakzine im ganzen lymphatischen Apparate einschliesslich der Milz und der Peyer'schen Plaques bis zum 3. Tage Auftreten von grossen Zellen bedingt, deren Protoplasma ungemein stark basophil ist und welche Zellart dem Habitus nach den Türk'schen Reizungsformen am nächsten steht. Nur ein Bruchteil derselben gehört den typischen Plasmazellen an. Im Verlaufe der Vakzination gehen manche dieser Zellen indirekte Mitosen ein. Bei dieser Versuchsanordnung selbst konnten wir Teilungsformen derselben nur vereinzelt an beiden ersten Tagen in den regionären Lymphdrüsen auffinden. In den Peyer'schen Plaques fehlten sie gänzlich.

Bezüglich des näheren Verhaltens dieser Zellart sowie auch anderer zellulärer Elemente, welche im Anschluss an die Typhusvakzination im Lymphdrüsensystem auftreten und einen selteneren Befund darstellen, verweisen wir auf die zusammenhängende Uebersicht am Schlusse der Arbeit.

Die Durchsicht der Präparate selbst ergab folgenden Verlauf der Reaktion in den genannten Organen[1]):

24 Stunden nach einmaliger Einverleibung von 1 ccm der Vakzine: Im Bereiche der Injektionsstelle besteht mäsisges Oedem des subkutanen Gewebes mit Einlagerung einzelner Eosinophiler, welche sich hauptsächlich aus azidophilen Elementen zusammensetzen, und kleinen Lymphozyten, zwischen welchen auch einzelne Erythrozyten liegen. Die Gefässlumina sind weit und in einzelnen derselben sind azidophile Spezialzellen sichtbar.

1) Alle Versuche mit Typhusvakzine sind unter zahlreichen Kontrollen (3–5 und noch mehr) ausgeführt worden. Bei der Beschreibung der Präparate beschränken wir uns nur auf eine Serie derselben.



a) Inguinaldrüsen.

In einer der drei linken Inguinaldrüsen erscheinen die Sinus deutlich erweitert, mässig zellreich und enthalten vorwiegend kleine Lymphozyten, darunter auch vereinzelte grosse und stellenweise azidophile Spezialzellen, welche hauptsächlich in den Randsinus vorkommen. Die Stränge sind breit und beherbergen speziell in der Hilusgegend ziemlich reichlich echte eosinophile Zellen. Die Follikel scheinen vergrössert zu sein, befinden sich in voller Tätigkeit und fallen in der Hilusgegend durch den erhöhten Gehalt an Makrophagen, einzelnen Spezialzellen und vielen Lymphoblasten in Mitose auf.

In einer zweiten Drüse sind die pseudoeosinophilen Zellen viel häufiger in den Sinus und in den Follikeln anzutreffen. Im übrigen bietet diese Drüse ähnlichen Befund dar wie die erste.

Dagegen ist in der dritten Lymphdrüse die Erweiterung der Sinus und die Ansammlung der kleinen Lymphozyten und der azidophilen Spezialzellen in denselben augenfällig, desgleichen die Proliferation des Sinusendothels. Echten Eosinophilen begegnet man nur selten in den Sinus, dagegen sehr häufig in den Strängen und im interfollikulären Gewebe. Einzelne Sinusendothelien und Zellen mit stark basophilem Protoplasma befinden sich in indirekter Mitose. Letztere Zellart ist ähnlich wie in beiden anderen Drüsen reichlichst im Drüsengewebe sichtbar.

Rechte Inguinaldrüse weist einen ähnlichen Befund auf wie die zuerst beschriebene Lymphdrüse der linken Inguinalgegend, nur dass sie in den Strängen etwas weniger echte Eosinophile und in den Sinus spärlicher azidophile Spezialzellen enthält. Auch fehlen in derselben Mitosen der Sinusendothelien und der Zellen mit dem stark basophilen Protoplasma. Auch die Follikel beherbergen keine Pseudoeosinophilen.

48 Stunden nach der Injektion besteht mässiges Oedem im Bereich der Injektionsstelle. Im ödematösen Gewebe zahlreiche Spezialzellen, zumeist in Gruppen gelagert. Dazwischen sieht man auch in grösserer Anzahl die Makrophagen, von denen einzelne 2—3 Spezialzellen oder auch nur azidophile Körnchen im Zelleib aufgenommen haben. Polynukleäre echte Eosinophile sowie Erythrozyten kommen nur vereinzelt vor. In der Umgebung der erweiterten Gefässe und längs des Verlaufes der Kapillaren liegen zahlreiche azidophile Zellen bis in die allernächste Nähe der regionären Lymphdrüsen. Stellenweise findet man sie auch zwischen den benachbarten Muskelfasern und an einer Stelle in der Scheide eines in der Nähe der Injektionsstelle gelegenen Nervenstammes.

In einer der drei linken Inguinaldrüsen erscheinen die Sinus sehr weit und enthalten namentlich in den Randsinus massenhaft kleine Lymphozyten, ferner einzelne grosse Exemplare derselben, dann Zeichen lebhafter Proliferation des Sinusendothels und stellenweise Erythrozyten. Azidophile Spezialzellen fehlen vollständig in den Sinus und auch in den Follikeln. Hingegen kommen die echten Eosinophilen reichlicher in den Strängen und im interfollikulären Gewebe als am Vortage vor. Die Follikel zeigen noch dasselbe Verhalten als Tags zuvor. Einzelne der grossen Lymphozyten und der Zellen mit stark basophilem Plasma befinden sich in indirekter Mitose.



In beiden anderen Lymphdrüsen begegnet man den Erythrozyten und auch den grossen Lymphozyten in den Sinus etwas häufiger als in der ersten Inguinaldrüse. Sonst aber bieten sie fast denselben Befund wie die erste Lymphdrüse dar.

Die rechte Inguinaldrüse weist sehr weite und mässig zellreiche Sinus auf, unter denen einzelne Randsinus Proliferation des Sinusendothels aufweisen und auch einzelne Pseudoeosinophile enthalten. Grosse Lymphozyten zeigen keine Mitosen; auch in den Strängen sind jene der Reizungszellen nur spärlich vorhanden, sonst aber herrschen in dieser Drüse ähnliche Verhältnisse wie in der erst beschriebenen linken Inguinaldrüse.

Am dritten Tage der Injektion besteht im Bereiche der Injektionsstelle mässig starkes Oedem des subkutanen Gewebes und massenhafte Ansammlung von azidophilen Spezialzellen, zahlreichen Makrophagen, Lymphozyten und Plasmazellen. In der Umgebung der Gefässe und längs der Kapillaren sind überall reichlich azidophile Spezialzellen gelagert. Echte Eosinophile bilden auch an diesem Tage nur einen verschwindend kleinen Bruchteil unter den ins ödematöse Gewebe eingewanderten zelligen Elementen.

Linke Inguinaldrüse: Die Sinus derselben erscheinen bereits etwas enger und beherbergen nur eine mässige Anzahl von Zellen, deren Hauptkontingent die kleinen Lymphozyten darstellen. Die grossen Lymphozyten sind nur selten anzutreffen. Pseudoeosinophile fehlen gänzlich in den Sinus, kommen hingegen in einzelnen Follikeln der Hilusgegend vor. In einem allein liegen mehr als 6 Pseudoeosinophile. Die Stränge und das interfollikuläre Gewebe zeigen nicht mehr die starke Verbreitung als tags vorher und enthalten auch weniger echte Eosinophile. Endlich sind grosse Lymphozyten und Reizungszellen in indirekter Mitose nirgends zu sehen.

Aehnliche Veränderungen bieten auch die beiden anderen benachbarten und die rechtsseitige Inguinaldrüse.

Am 4. Tage ist das Oedem des subkutanen Fettgewebes kaum noch angedeutet. Pseudo- und echte Eosinophile, Makrophagen und Lymphozyten sind zwar noch reichlich, doch lange nicht mehr in jener Menge wie tags zuvor sichtbar. Hingegen haben die Bindegewebszellen und stellenweise die Plasmazellen an Zahl gewonnen. Aus der Umgebung der Gefässe und der Kapillaren sind die Pseudoeosinophilen fast gänzlich verschwunden.

Linke Inguinaldrüse: Die Sinus derselben sind kaum erweitert und beherbergen ausser kleinen Lymphozyten vereinzelte Erythrozyten und Makrophagen. Grosse Lymphozyten und azidophile Spezialzellen fehlen gänzlich unter den Zellen der Sinus. Desgleichen ist letztere Zellart auch in den Follikeln nicht zu entdecken. In den Strängen im interfollikulären Gewebe selbst ist die Zahl der echten Eosinophilen sowie auch der Zellen mit dem stark basophilen Protoplasma bedeutend geringer als tags zuvor. Endlich ist in den Follikeln nichts Wesentliches mehr zu sehen.



In der rechten Inguinaldrüse kommen in den Sinus nur kleine Lymphozyten vor, hingegen echte Eosinophile in den Strängen und im interfollikulären Gewebe reichhaltiger als in der linken Lymphdrüse. Im übrigen aber herrschen in ihr ähnliche Verhältnisse wie in der linken Drüse.

Vom 5. Tage an zeigen die beiderseitigen inguinalen Lymphdrüsen ausser stärkerer Anwesenheit von Reizungszellen, als der Norm entspricht, nichts Wesentliches mehr.

b) Axillardrüsen.

Am 1. Tage sind die Sinus der beiderseitigen Lymphdrüsen ziemlich weit und beherbergen nur wenig kleine und äusserst spärlich grosse Lymphozyten; Proliferation des Sinusendothels und Pseudoeosinophile kommen nur in den Sinus der rechten Drüse vor, woselbst letztere auch vereinzelt in den Follikeln liegen. Diese bieten ausser Zeichen lebhafter Tätigkeit nichts Wesentliches dar. Die Stränge sind in beiden Drüsen ziemlich breit und enthalten ähnlich wie das interfollikuläre Gewebe ziemlich viel echte eosinophile Zellen und Reizungszellen. Mitosen der grossen Lymphozyten und der Reizungszellen fehlen in beiden Drüsen.

Nach 48 Stunden: Beide Axillarlymphdrüsen bieten stark erweiterte Sinus dar, von denen speziell die Randsinus zahlreiche kleine Lymphozyten und Pseudoeosinophile enthalten, woselbst auch die Proliferation des Sinusendothels ziemlich ausgeprägt ist. Die grossen Lymphozyten kommen nur in den Zentralsinus vor. Den echten Eosinophilen und Reizungszellen begegnet man reichlich in den Strängen und im interfollikulären Gewebe, mitunter auch unter den Zellen der Sinus. Die Follikel befinden sich in lebhafter Tätigkeit und einzelne derselben enthalten 3—5 Pseudoeosinophile. Endlich zeigen in den Marksträngen mehrere Reizungszellen indirekte Mitose.

Am 3. Tage erscheinen die Sinus beider Axillardrüsen bereits enger und zellärmer. Insgesamt beherbergen sie vorwiegend kleine Lymphozyten; proliferierten Endothelien, Pseudoeosinophilen und grossen Lymphozyten begegnet man höchst selten in denselben. Die Follikel bieten normales Bild und die Stränge enthalten bereits weniger Eosinophile und Reizungszellen als tags zuvor. Reizungszellen in Mitose sind nirgends zu entdecken.

Am 4. Tage weisen beide Drüsen ausser einzelnen Spezialzellen in den Sinus und Anwesenheit der Reizungszellen im interfollikulären Gewebe keine anderen Veränderungen auf.

c) Bronchialdrüsen und Lunge.

24 Stunden nach der Injektion: Die Sinus der Drüsen erscheinen mässig weit und enthalten vorwiegend kleine Lymphozyten. Proliferation des Sinusendothels und Spezialzellen sind nur spärlich und hauptsächlich in den Randsinus zu sehen. Grosse Lymphozyten fehlen in den Sinus gänzlich. An den Follikeln selbst ist nichts Abnormes zu bemerken, hingegen liegen in den Strängen, speziell der Hilusgegend,



die echten Eosinophilen stellenweise auch in Gruppen zu 15—20 beisammen. Reizungszellen sind allenthalben in den Strängen sowie im interfollikulären Gewebe reichlich vorhanden. In Mitose befinden sie sich nirgends.

Keine Veränderungen in der Lunge und Schleimhaut der Trachea.

Am 2. Tage sind die Sinus der Brustdrüsen mittelweit und mässig zellreich. Die kleinen Lymphozyten überwiegen unter den Zellen der Sinus. Azidophile Spezialzellen und grosse Lymphozyten sind nur spärlich vertreten. Die Stränge enthalten reichlich Reizungszellen und echte Eosinophile in mässiger Zahl. Die Follikel befinden sich in reger Tätigkeit. An einzelnen fällt die Grösse sowie die starke Makrophagie auf. Zumeist begegnet man in diesen auch einzelnen Pseudoeosinophilen. Mitosen der grossen Lymphozyten und der Reizungszellen fehlen in den Brustdrüsen ähnlich wie auch am nächstfolgenden Tage.

In der Umgebung der Schleimhaut der Trachea und der grösseren Bronchien der Lunge scheint die Zahl der echten Eosinophilen etwas höher als für gewöhnlich zu sein.

Am 3. Tage sind die Sinus der Brustdrüsen mässig weit und enthalten nur kleine Lymphozyten. Azidophile Spezialzellen und grosse Lymphozyten sind in denselben nirgends mehr zu entdecken. Die Stränge beherbergen nur wenig Reizungszellen und äusserst spärlich echte Eosinophile.

An den Follikeln selbst ist nichts Abnormes zu finden.

Die Schleimhaut der Trachea und der grösseren Bronchien in der Lunge bieten ähnliche Verhältnisse wie am Vortage, nur dass sich echte Eosinophile stellenweise zwischen den Epithelzellen der Schleimhaut der Trachea und an einer Stelle im Lumen eines Bronchus befinden.

Am 4. und 5. Tage weisen die Bronchialdrüsen ausser Anwesenheit zahlreicher Zellen mit stark basophilem Protoplasma nichts Wesentliches auf. Desgleichen ist auch in der Trachea und Lunge nichts Abnormes zu entdecken.

d) Bauchdrüsen.

24 Stunden nach der Injektion sind die Sinus der Zökal- und Mesenterialdrüsen vollgepfropft mit Zellen, unter denen ausser Zeichen der lebhaften Proliferation des Endothels Makrophagen und Erythrozyten auffallen. Azidophile Spezialzellen sind nur spärlich unter den Zellen in den Sinus sichtbar, desgleichen auch die echten Eosinophilen in den Strängen. Letztere enthalten reichlich Zellen mit stark basophilem Protoplasma. Weiters ist an den Follikeln nichts Wesentliches zu bemerken. Mitosen der grossen Lymphozyten und Reizungszellen fehlen gänzlich in beiden Drüsen.

Am 2. Tage zeigen beide Drüsen ähnliche Veränderungen wie am Vortage.

An den folgenden Tagen besteht in denselben ausser reichlicher Anwesenheit von Reizungszellen in den Strängen und im interfollikulären Gewebe nichts Wesentliches.



e) Milz.

24 Stunden nach der Vakzination sind die Sinus der Milz nicht verändert. Hingegen erscheinen die Kapillaren in der Rindenschichte einzelner Follikel deutlich erweitert. Die Sinus und die grossen Milzvenen enthalten massenhaft eosinophile Zellen, unter denen die azidophilen Elemente weitaus überwiegen. Auffallend ist die dichte Gruppierung der Pseudoeosinophilen in der Umgebung der Follikel, woselbst sich stellenweise grössere Ansammlungen bilden. In den Follikeln selbst sind nur wenige derselben gelagert. In den Milzsträngen sowie namentlich in der Umgebung der Follikel sind überall reichlich Zellen mit stark basophilem Protoplasma sichtbar.

Am 2. Tage: Die Sinus der Milz zeigen in bezug auf die Weite keine Besonderheiten. Der Gehalt derselben sowie der Milzgefässe an Eosinophilen ist weit geringer als am Vortage. Mässig ist auch die Zahl der vorwiegend azidophilen Spezialzellen in der Umgebung der Follikel: sie kommen dagegen ziemlich reichlich in den Follikeln vor, wobei Follikel mit 6—10 Pseudoeosinophilen keine Seltenheit darstellen. Endlich ist die Menge der Reizungszellen im Milzgewebe erkenntlich gestiegen.

Am 3. Tage enthalten die Sinus sowie die Umgebung sehr spärlich Eosinophile. Man begegnet denselben hauptsächlich in den Follikeln. Sonst zeigt die Milz dieselben Veränderungen wie tags zuvor.

An den folgenden Tagen ist an den Milzen ausser Anwesenheit von Reizungszellen, speziell in der Umgebung der Follikel, nichts Besonderes zu bemerken.

f) Darmfollikel.

24 Stunden nach der Einverleibung des Impfstoffes: Die Follikel der Peyer'schen Plaques, speziell im untersten Ileum erscheinen ziemlich gross und einzelne derselben fallen durch den grossen Gehalt an Makrophagen und Lymphoblasten in Mitose auf. Einzelne enthalten auch 5—8 azidophile Spezialzellen. An der Basis der Zotten, in der Submukosa und in der Muscularis mucosae liegen mässig viel echte Eosinophile. Weiters bemerkt man überall im interfollikulären Gewebe, in der Rindenschichte der Follikel und stellenweise auch in der Submukosa ähnliche Zellen mit stark blaugefärbtem Protoplasma wie im Lymphdrüsensystem. In Mitose befinden sich dieselben nirgends.

Am 2. Tage: An den Follikeln fällt der Gehalt an azidophilen Spezialzellen auf. In einem Follikel sind mehr als 15 dieser Zellen zu zählen. Sonst weisen die Follikel nichts Wesentliches mehr auf. Die echten Eosinophilen sind ziemlich reichlich in der Schleimhaut der Plaques anzutreffen und bilden stellenweise grössere Verbände. Reizungszellen kommen reichlicher als am Vortage im Gewebe vor. Mitosen derselben fehlen auch an diesem Tage.

Am 3. Tage ist an den Peyer'schen Plaques bereits deutlicher Rückgang der durch die Vakzination hervorgerufenen Veränderungen zu bemerken. Azidophile Spezialzellen fehlen gänzlich in den Follikeln, während die echten Eosinophilen noch mitunter in der Submukosa vorkommen.

Endlich ist an den Darmfollikeln in den folgenden Tagen ausser Anwesenheit der Reizungszellen, namentlich im Bereiche der Follikel, nichts Besonderes mehr zu finden.

B. Reinjektion mit Verdopplung der Impfstoffmenge (1 ccm + 2 ccm) innerhalb 8 Tagen, beidemale in dieselbe Inguinalgegend.

In diesen Experimenten wurden den Meerschweinchen 8 Tage nach der ersten Injektion von 1 ccm des Typhusimpfstoffes die doppelte Dosis desselben, hiermit in unserem Falle 2 ccm, jedesmal in die linke Inguinalgegend injiziert.

Die Erscheinungen die sich in Anschluss an diesen Versuch lokal im subkutanen Fettgewebe und im Lymphdrüsensystem einstellen, sind vom selben Charakter und zeigen denselben Verlauf wie beim ersten Versuch nach einmaliger Einverleibung von 1 ccm der Typhusvakzine. Der Unterschied besteht vorwiegend in der Intensität und im weit stärkeren Hervortreten der Erscheinungen, die sich bereits am ersten Tage der Impfung auf das ganze Lymphdrüsensystem erstrecken und zumeist bereits tags darauf den Höhepunkt erreichen. Nur bei einzelnen Tieren schien es uns, als ob in den Lymphdrüsen der Haut die Veränderungen erst am dritten Tage am stärksten hervortreten würden.

Die Reaktion des Lymphdrüsensystems ist gewöhnlich enorm ausgeprägt. Die Sinus erfahren starke Dehnung und füllen sich mit Zellen an, unter denen die vielen azidophilen Spezialzellen, grosse Lymphozyten, die proliferierten Sinusendothelien und endlich die zahlreichen Makrophagen mit eingeschlossenen azidophilen Spezialzellen auffallen. Die Einwanderung der echten Eosinophilen in die Sinus ist stärker wie nach einfacher Injektion, trotzdem ist die Menge derselben kaum bemerkenswert, und kommen hauptsächlich in den regionären Lymphdrüsen vor. Dagegen ist die Einwanderung derselben in die Stränge und in das interfollikuläre Gewebe der Lymphdrüsen sehr stark ausgesprochen. Namentlich in den regionären Lymphdrüsen strotzen zumeist die Stränge von echten Eosinophilen, und können stellenweise das Aussehen bieten, als ob sie nur aus diesen Zellen aufgebaut wären. Auch in den inneren Drüsen kommen sie zumeist in grösserer Anzahl vor.

Die Follikel fallen an beiden ersten Tagen speziell in den Hautdrüsen durch die Grösse und den Gehalt an Makrophagen und Lymphoblasten in Mitose auf. Zumeist enthalten sie auch azidophile Spezialzellen, wobei Follikel mit 5—10 derselben keine allzugrosse Seltenheit darstellen.

Im ganzen Lymphdrüsensystem, in den Peyer'schen Plaques und in der Milz erscheinen weiters die bereits bekannten grossen Zellen mit stark basophilem Protoplasma, die häufig am zweiten Tage der Vakzination in allen Lymphdrüsen indirekte Mitosen aufweisen. Desgleichen bilden in den Sinus der Drüsen bei diesem Versuche grosse Lymphozyten in Mitose keine Rarität und kommen gewöhnlich am zweiten Tage der Impfung in mehreren Drüsen vor.

Die Peyer'schen Plaques erscheinen bei einzelnen Versuchstieren an beiden ersten Tagen etwas hervortretend und hyperämisch, was auf

stärkerer Injektion der Blutgefässe in der Mukosa und Submukosa beruht. Die übrigen Veränderungen in den Darmfollikeln weisen ähnlichen Charakter und Verlauf auf wie nach einmaliger Einverleibung von 1 ccm des Impfstoffes, nur dass sie weit intensiver ausgeprägt sind. Zumeist fällt auch in den Peyer'schen Plaques des obersten Jejunums und untersten Ileums die Grösse der Follikel, die vielen Lymphoblasten in Mitosen und die starke Makrophagie derselben auf. Azidophile Spezialzellen enthalten sie hauptsächlich am zweiten Tage der Vakzination. Enorm ist die Einwanderung der echten Eosinophilen in die Submukosa und in die Zotten am 2. und 3. Tage der Vakzination. Oft dringen sie auch in das Epithel der Schleimhaut und bei einem Meerschweinchen gelangte eine Gruppe von etwa 15 Eosinophilen in das Lumen des Darmes. Endlich sind im interfollikulären Gewebe, in der Rindenschichte der Follikel, Submukosa und auch in den Zotten an allen drei ersten Tagen reichlich grosse Zellen mit stark blaugefärbtem Zelleib sichtbar, deren Mitosen an beiden ersten Tagen vorkommen.

Die Veränderungen in der Milz tragen bei diesem Versuche denselben Charakter an sich wie nach einfacher Injektion von 1 ccm der Vakzine, nur dass sie weit intensiver hervortreten.

Endlich zeigt der Respirationstrakt insoferne ein anderes Verhalten wie beim ersten Versuche, als es hier am zweiten und besonders am dritten Tage nach der Reinjektion zum deutlich wahrnehmbaren Einwandern von Eosinophilen in die Schleimhaut der Trachea und in die Umgebung der grösseren Bronchien kommt. Gruppen von 2—4 und noch mehr derselben sind daselbst keine Seltenheit. Am dritten Tage nach der Vakzination liegen die echten Eosinophilen häufig zwischen den Epithelzellen der Schleimhaut der Trachea und der Bronchien und dringen stellenweise bis ins Lumen der letzten vor. Bei mehreren Meerschweinchen fiel uns endlich die Grösse der lymphatischen Herde in der Lunge nach der Typhusvakzination auf, in denen die zahlreichen Makrophagen, Lymphoblasten und azidophile Spezialzellen hervortraten.

C. Kurzer Ueberblick der bisher gewonnenen Resultate mit Einschluss neuer Versuchsanordnungen, wie einmalige Einverleibung von 2 ccm und einfache Reinjektion von 1 : 1 ccm und 0,5 : 2 ccm der Typhusvakzine.

Die bisherigen Forschungen haben hiermit ergeben, dass die subkutane Einverleibung der Typhusvakzine im ganzen Lymphdrüsensystem einschliesslich der Milz und der Peyer'schen Plaques des Darmes augenfällige Veränderungen hervorruft, welche in den Lymphdrüsen in Erweiterung der Sinus, Grössenzunahme der Follikel, Zunahme der Mitosen in denselben, Auftreten von grossen Lymphozyten und deren Teilungsformen in den Sinus, weiter in Einwanderung der Eosinophilen und azidophilen Spezialzellen in das Lymphdrüsensystem, Milz und Peyer'schen Plaques und endlich im Auftreten von Zellen mit stark basophilem Protoplasma vorwiegend vom Habitus der Türk'schen Reizungs-



zellen, welche auch im Anschluss an die Typhusvakzination indirekte Mitosen zeigen können.

Die Veränderungen, welche in den obgenannten Organen nach einfacher Injektion von 1 ccm und Reinjektionen von 1 : 2 ccm des Typhusimpfstoffes vor sich gehen, sind im Wesen dieselben und weisen auch denselben Verlauf auf. Sie unterscheiden sich hauptsächlich darin, dass die Intensität der Erscheinungen beim zweiten Versuch weit grösser ist und speziell der Reiz auf die grossen Lymphozyten und Reizungszellen in den Strängen stärker hervortritt, indem wir in den Sinus der Lymphdrüsen nach einfacher Injektion nur selten Lymphozyten in Mitose und in den Peyer'schen Plaques Teilungsformen der Reizungszellen nicht begegnen konnten. Im Gegensatz dazu bilden bei der Reinjektion Mitosen der Lymphozyten in den Sinus der Drüsen speziell am zweiten Tage der Vakzination keine Seltenheit und in den Peyer'schen Plaques fanden wir Reizungszellen in Teilung zumeist an allen drei ersten Tagen.

Die Reaktionen unterscheiden sich aber auch darin, dass bei der Reinjektion die Einwanderung von echten Eosinophilen in den Respirationstrakt deutlich ausgesprochen ist, während sie nach einfacher Injektion nicht hervortritt.

In Anbetracht dieser nicht unwesentlichen Unterscheidungsmerkmale blieb die Frage offen, ob die abweichenden Veränderungen in obgenannten Organen nach der Reinjektion auf den Umstand zurückzuführen sind, dass zur Reinjektion eine verhältnismässig grosse Menge der Vakzine gewählt wurde oder dass wir zur Reinjektion eine doppelt so grosse Menge des Typhusimpfstoffes wie zur ersten Injektion gewählt haben.

Zur Klarstellung der Tatsache führten wir daher drei weitere Versuche durch, wobei wir einerseits sofort zur einmaligen Injektion gleich grosse Menge (2 ccm) der Vakzine wie zur Reinjektion angewendet haben, andererseits indem zur Reinjektion das gleiche Quantum des Impfstoffes (1 : 1 ccm) wie zur ersten Injektion und endlich indem zur ersten Injektion eine viermal kleinere Menge (0,5 : 2 ccm) als zur zweiten Injektion gewählt wurde.

Die bei diesen Versuchsanordnungen gewonnenen Resultate haben gezeigt, dass die im Anschluss an die Reinjektion mit starken Dosen und Verdopplung (1 : 2) im ganzen lymphatischen Apparat, einschliesslich der Milz und der Peyer'schen Plaques hervorgerufene intensive Reaktion vom Umstande abhängen dürfte, dass zur Reinjektion ein doppelt so grosses Quantum des Impfstoffes als zur ersten Injektion zur Anwendung kam. Denn wir konnten selten bei einer der letztangeführten drei Versuchsanordnungen derart stark ausgeprägte Veränderungen im Lymphdrüsensystem wahrnehmen wie eben beim Versuch mit grossen Dosen der Typhusvakzine und Verdopplung derselben (1 : 2).

Diese Versuche haben weiters gezeigt, dass im Respirationstrakte eine Vermehrung der Eosinophilen und in den Peyer'schen Plaques Erscheinen von Mitosen der Reizungszellen auch nach einfacher Injektion der Typhusvakzine eintreten kann, wenn man zur selben grosse Mengen derselben (2 ccm) heranzieht.



D. Reinjektion von abfallenden Dosen der Typhusvakzine mit Verdopplung derselben.

In zwei weiteren Versuchsreihen wurden 0,5 und dann 1 ccm bezw. 0,25 und 0,5 ccm des Typhusimpfstoffes subkutan in die linke Inguinalgegend in Zeitintervallen von acht Tagen einverleibt.

Die dabei gewonnenen Resultate lehren, dass die Intensität der Veränderungen im Lymphdrüsensystem, Peyer'schen Plaques und Milz entsprechend der Verkleinerung der Menge der Vakzine abnimmt.

Die grossen Lymphozyten traten bei beiden Versuchsanordnungen in kaum nennenswerter Anzahl und zumeist nur in den Sinus der regionären Lymphdrüsen auf. Lymphozyten in Mitose konnten beim Versuche mit ganz kleinen Dosen der Vakzine (0,25 : 0,5) nicht mehr in den Sinus der Drüsen entdeckt werden, während sie nach der Reinjektion mit etwas grösserer Menge (0,5 : 1 ccm) doch in einem oder zwei Exemplaren in den regionären Lymphdrüsen am zweiten Tage der Vakzination gefunden werden konnten.

Desgleichen richtet sich auch die Zahl der Reizungszellen in Mitose nach der Menge des injizierten Impfstoffes. In den Peyer'schen Plaques selbst konnten wir denselben bei beiden Versuchen am ersten und zweiten Tage nach der Vakzination vereinzelt begegnen.

Ferner zeigen mitunter bei diesen Versuchen die echten Eosinophilen ein ganz auffälliges Verhalten, indem sie in den Strängen und im interfollikulären Gewebe der Lymphdrüsen trotz kleinster Mengen der Vakzine in auffallenden Mengen auftreten können. Die azidophilen Spezialzellen selbst bleiben stets nur auf die Sinus einzelner Hautdrüsen beschränkt.

Endlich wäre noch anzufügen, dass je kleiner die Wahl der Menge der Vazine ist, destomehr die kleinen Lymphozyten das Zellbild in den Sinus beherrschen und das Auftreten desquamierter Endothelien in den Sinus umso seltener wird.

E. Dreimalige Injektion der Typhusvakzine.

Die Injektionen wurden stets in Intervallen von je acht Tagen in die linke Inguinalgegend vorgenommen, wobei wir 0,5 ccm des Impfstoffes zur ersten und 1 ccm zur zweiten Injektion verwendet haben. Diesen liessen wir nach weiteren 8 Tagen entweder 1 ccm oder 2 ccm der Vakzine folgen.

Die Veränderungen, welche im lymphatischen Apparat nach dreimaliger Injektion vor sich gehen, nehmen ähnlichen Charakter und Verlauf an, wie nach einfacher Reinjektion.

Grosse Lymphozyten treten bei beiden Versuchsreihen an beiden ersten Tagen der Vakzination in den Sinus fast aller Drüsen auf. Doch sind Mitosen derselben ähnlich wie auch jene der Reizungszellen nur spärlich vertreten und zumeist auf regionäre Lymphdrüsen beschränkt.

Hingegen erscheinen bei der Mehrzahl der Versuchstiere die echten Eosinophilen in den Strängen und im interfollikulären Gewebe der Lymphdrüsen, sowie die azidophilen Spezialzellen in den Follikeln derselben in derart grosser Zahl, wie dies bei keiner anderen, von uns



ausgeführten Versuchsanordnung mit subkutaner Einverleibung der Typhusvakzine der Fall war. So konnten wir z. B. beim Versuchstiere 93, das am zweiten Tage der Vakzination stand, in einem Schnitte durch einen Follikel der linken Inguinaldrüse nach der Injektion von 0,5 : 1 : 2 ccm Vakzine 70 Pseudoeosinophile zählen. Am auffallendsten aber war häufig dabei der grosse Gehalt an beiden Zellarten in den Mesenterialdrüsen. Bei einem Meerschweinchen boten dieselben am zweiten Tage nach der dritten Injektion beinahe dasselbe Bild wie zu gleicher Zeit die linke Inguinaldrüse desselben Tieres.

Bemerkenswert bleibt weiter das Verhalten der Eosinophilen bei dieser Art der Versuchsanordnung, indem einerseits in den Strängen die azidophilen Spezialzellen unter den Eosinophilen einen beachtenswerten Prozentsatz einnehmen, wobei jedoch die echten Eosinophilen stets an Zahl überwiegen. Andererseits, dass unter den Eosinophilen in den Strängen und im interfollikulären Gewebe der Lymphdrüsen eosinophile Myelozyten keine Seltenheit darstellen und wir in den Hautdrüsen bei beiden Versuchsanordnungen am ersten und zweiten Tage der Vakzination echte Eosinophile in verschiedenen Stadien der indirekten Mitose entdecken konnten.

In der Lunge und Schleimhaut der Trachea macht sich die Vermehrung der Eosinophilen im Gegensatz zu den übrigen Versuchsanordnungen bereits am ersten Tage nach der dritten Einverleibung des Imphstoffes bemerkbar, wobei nach Anwendung starker Dosen der Vakzine auch Polynukleare in den Septen und mitunter in den Alveolen der Lunge auftreten können. Letztere setzen sich vorwiegend aus azidophilen Spezialzellen zusammen, während sich die Eosinophilen in der Umgebung der Bronchien und in der Schleimhaut der Trachea nur aus echten rekrutieren.

Endlich zeigen die Peyer'schen Plaques dasselbe Verhalten wie nach einfacher Reinjektion mit entsprechenden Mengen der Vakzine. Dagegen hatte bei beiden Versuchsanordnungen die dreimalige Einverleibung des Typhusimpfstoffes zumeist mehr oder minder stark hervortretenden Milztumor zur Folge, der von Hyperämie der Gefässe und Sinus, Vergrösserung der Follikel und zumeist enormer Ansammlung von vorwiegend azidophilen Spezialzellen in den Sinus und Follikeln begleitet war.

II. Teil.

Zusammenfassung.

Die Versuche mit subkutanen Injektionen der Typhusvakzine haben hiermit ergeben, dass sich im Anschluss daran im ganzen Lymphdrüsensystem charakteristische Vorgänge abspielen, welche bereits innerhalb der ersten 24 Stunden in allen Lymphdrüsen mehr oder minder ausgesprochen sind und meist am zweiten Tage nach der Einverleibung des Impfstoffes den Höhepunkt erreichen. Nur nach grösseren Gaben der Typhusvakzine, wie 2 ccm, kann es vorkommen, dass in den Hautdrüsen die Ansammlung der Zellen in den Sinus derselben erst am dritten Tage den höchsten Grad erreicht.

Die Reaktion selbst hält im Lymphdrüsensystem für gewöhnlich drei Tage an und nimmt hierauf ziemlich rasch ab, so dass sich in den Lymphdrüsen bereits am vierten, spätestens aber am fünften Tage der Vakzination, mit Ausnahme geringer Weite der Sinus und Reizungszellen im Gewebe normale Verhältnisse wieder einstellen. Nur nach einmaliger Injektion einer grossen Dosis des Impfstoffes, in unserem Falle von 2 ccm derselben, konnten wir bei mehreren Versuchstieren noch am vierten Tage grosse Lymphozyten und azidophile Spezialzellen in den Sinus einzelner Hautdrüsen antreffen, wobei sich auch gelegentlich in den regionären Lymphdrüsen Lymphozyten und Reizungszellen in indirekter Mitose noch vorfanden.

Im Lymphdrüsensystem ist die Reaktion stets am stärksten in den Hautdrüsen und ganz besonders in den Axillar- und Inguinaldrüsen jener Körperhälfte ausgesprochen, in welche die Einverleibung des Impfstoffes erfolgt. Von dieser Regel kann es insoferne Ausnahmen geben, dass die Veränderungen z. B. in der rechten Inguinaldrüse stärker hervortreten als in der linken, trotzdem die Vakzine in die linke Inguinalfalte injiziert wurde.

Es ist schwer zu erklären, womit diese Abweichungen zusammenhängen. Viel Wahrscheinlichkeit hat die Annahme für sich, dass in derartigen Fällen der neue Reiz die Drüsen in Funktion trifft und sich dieselben nach der Vakzination im Zustande normaler und pathologischer Reize befinden.

In den inneren Lymphdrüsen sind die Erscheinungen gewöhnlich in den Brustdrüsen am stärksten hervortretend. Infolge der eigentümlichen Stellung und Lage der Mesenterialdrüsen kann zur Beurteilung der, durch die Vakzination in den Abdominaldrüsen hervorgerufenen Veränderungen am ehesten noch die Zökaldrüse herangezogen werden, weil in derselben einerseits regressive Veränderungen selten vorkommen und andererseits diese Lymphdrüse durch äussere Einflüsse, wie Verdauung usw., scheinbar weniger als die, in der Gekrösewurzel liegenden Lymphdrüsen beeinflusst wird. Jedenfalls aber zeigten die Bauchdrüsen, einschliesslich der Mesenterialdrüsen, bei der Mehrzahl der Versuchstiere nach dreimaliger Einverleibung der Typhusvakzine derart auffällige Veränderungen, dass sie die stärksten physiologischen Erscheinungen in denselben weit übertreffen, denn eine derart grosse Ansammlung von echten Eosinophilen und azidophilen Spezialzellen in den Bauchdrüsen, wie wir sie mehrmals nach dreimaliger Injektion gesehen haben, kommt unserer Erfahrung nach, die wir an etwa 30 normalen Meerschweinchen gemacht haben, physiologisch nicht vor. Sie fehlte aber auch bei jedem anderen obigen Versuche mit dem Typhusimpfstoffe.

Makroskopisch erkennbare Veränderungen treten vorwiegend an den Hautlymphdrüsen und nach Anwendung grosser Mengen der Vakzine auf, indem dieselben an beiden ersten Tagen der Vakzination etwas sukkulent und hyperämisch erscheinen. Diese Veränderungen sind wiederum an den regionären Lymphdrüsen am stärksten ausgesprochen, wobei auch gewöhnlich im Bereiche der Injektionsstelle sowie in der Umgebung der



Lymphdrüsen die mit Blut überfüllten Gefässe auffallen. Endlich haben wir makroskopisch erkennbare Blutungen, Vereiterungen usw., niemals an den Lymphdrüsen entdecken können.

Beeinflussung der Reaktion im Lymphdrüsensystem.

Wie bereits erwähnt, hängt die Intensität der Veränderungen in den Lymphdrüsen insoferne von der Lage derselben ab, als dieselben bei subkutaner Einverleibung der Vakzine stets in den Lymphdrüsen der Haut am stärksten ausgeprägt sind. Sonst aber hängt die Intensität sowie der Verlauf der Erscheinungen im Lymphdrüsensystem, in den Peyer'schen Plaques, in der Milz und Lunge von der zur Injektion bestimmten Menge der Typhusvakzine, von der Art der Versuchsanordnung und endlich von der Individualität des Versuchstieres ab.

Die Intensität der Reaktion hängt z. B. insoferne von der Menge des Impfstoffes ab, als die Veränderungen in den angeführten Organen desto intensiver ausfallen, je grössere Vakzinemengen zur Injektion bestimmt werden und sind umso schwächer ausgesprochen, je kleiner die Dosis des Impfstoffes gewählt wird.

Bezüglich der Abhängigkeit der Erscheinungen von der Art der Versuchsanordnung wäre kurz anzuführen, dass dieselben z. B. bei der Reinjektion viel stärker ausfallen als bei einfacher Injektion des Impfstoffes, trotzdem man zu beiden Versuchen gleiche Mengen desselben nimmt. Weiters hat es den Anschein, dass die Reaktion auch deutlicher hervortritt, wenn man im Rahmen der Reinjektion zur ersten Injektion eine halb so grosse und nicht eine viermal kleinere Menge des Impfstoffes als zur zweiten Injektion bestimmt.

Endlich ist die Intensität der Vorgänge in den oben erwähnten Organen insoferne von der Individualität der Versuchstiere abhängig, als wir bei derselben Versuchsanordnung einerseits Tieren begegnet sind, welche enorme Reaktion im Lymphdrüsensystem erkennen liessen und andererseits solchen, bei denen dieselbe wesentlich schwächer ausgeprägt war. Vielfach dürfte das verschiedene Reagieren der Tiere auf die Typhusvakzination mit den eigentümlichen Blutverhältnissen der Meerschweinchen im Zusammenhange stehen. Es gibt nämlich nach Kleineberger und W. Carl bei keiner anderen Tierspezies so grosse Schwankungen im Gehalt an Eosinophilen wie eben bei diesem Tier, bei dem die erwähnte Zellart 0,5—38 pCt. der weissen Blutzellen ohne nachweisbare Ursache, wie Parasiten usw., erreichen kann.

Endlich möge angeführt werden, dass das Verhalten mehrerer Lymphdrüsen in ein und derselben Gegend, auch wenn sie im Bereiche der Injektionsstelle liegen, der Vakzination gegenüber nicht immer ein gleichartiges ist. Oft fanden wir, dass nur eine von drei regionären Lymphdrüsen intensive Veränderungen darbot, während die beiden anderen entweder nur geringe Erscheinungen oder ausser Anwesenheit von Reizungszellen, sowie Erweiterung der Sinus, nichts Wesentliches darboten. Dasselbe Verhalten fanden wir mitunter auch an den beiden Bronchial- und Abdominaldrüsen.



Lokale Reaktion
äussert sich im Anschluss an die subkutane Einverleibung der Typhusvakzine darin, dass es im Bereiche der Injektionsstelle zur Erweiterung der grösseren Gefässe, sowie der Kapillaren, zum Oedem des subkutanen Gewebes und endlich zur Ansammlung von Zellen im ödematösen Gewebe kommt. Letztere setzen sich aus echten Eosinophilen, azidophilen Spezialzellen, kleinen und grossen Lymphozyten sowie Makrophagen und Plasmazellen zusammen.

Die Erweiterung der Gefässe und das Oedem des Gewebes erreicht gewöhnlich am zweiten Tage nach der Injektion den Höhepunkt, während die Ansammlung der Zellen zumeist erst am dritten Tage am stärksten ausgesprochen ist. Bei allen Versuchen mit der Typhusvakzine überwiegen an allen drei ersten Tagen der Vakzination die azidophilen Spezialzellen unter den eingewanderten Zellen und werden nur selten am dritten Tage durch andere Elemente, wie Lymphozyten und speziell Makrophagen, in den Hintergrund gedrängt.

Die Makrophagen stellen grosse Zellen dar, welche einen bläschenförmigen Kern und ein mehr oder minder stark basophiles Protoplasma besitzen. An den ersten Tagen der Vakzination trifft man sie nur selten in grösserer Anzahl im ödematösen Gewebe und nur wenige zeigen Zeichen gesteigerter Fresstätigkeit. Dagegen ist die Zahl derselben am dritten Tage bei vielen Versuchstieren auffallend gross, wobei die Mehrzahl derselben azidophile Spezialzellen oder azidophile Körnchen allein im Protoplasma beherbergt. Diese Fremdkörper liegen dabei entweder frei im Protoplasma oder in Hohlräumen. Mitunter enthalten die Makrophagen auch Erythrozyten, die anfangs gut erkennbar sind, später aber nur blasse kaum mit Eosin gefärbte Scheiben darstellen.

Die Eosinophilen, welche im Bereiche der Injektionsstelle auftreten, bestehen an allen drei Tagen vorwiegend aus azidophilen Spezialzellen. Echte Eosinophile stellen unter denselben einen verschwindend kleinen Bruchteil dar und sind hauptsächlich am dritten Tage der Vakzination im ödematösen Gewebe zu sehen. Azidophilen Spezialzellen begegnet man auch häufig zwischen den Fasern der Muskel- und Nervenstämme, wenn sie im Bereiche der Injektionsstelle oder in deren Nähe liegen. Wiederholt entdeckten wir dieselben, speziell nach Einverleibung grösserer Mengen des Typhusimpfstoffes, auch in einzelnen Nervenstämmen im Bereiche jener Axillardrüse, welche der regionären Lymphdrüse entsprach.

Ferner setzten sich die Lymphozyten im ödematösen Gewebe hauptsächlich aus kleinen Elementen zusammen. Grössere sieht man selten und meist am dritten Tage nach der Injektion. In Mitose befanden sich dieselben nie daselbst. Dagegen blieb bemerkenswert der Befund, dass sich bei einem Versuchstiere nach der Reinjektion von 1 : 2 ccm der Vakzine in einem abführenden Blutgefässe des ödematösen Gewebes eine Zelle vom Typus eines Lymphozyten im Stadium der indirekten Teilung befand.

Endlich nehmen die Plasmazellen ungefähr am zweiten Tage nach der Injektion an Zahl zu und kennzeichnen noch am achten Tage



darnach in Gemeinschaft mit vermehrten Bindegewebszellen sowie eingelagerten vereinzelten kleinen Lymphozyten die Injektionsstelle.

Die Intensität der Vorgänge im Bereiche der Injektionsstelle hängt ausser von der Individualität des Versuchstieres noch von der zur Injektion bestimmten Menge des Impfstoffes ab. So kommen die Eosinophilen nach Einverleibung grosser Menge der Vakzine nicht nur im Bereiche der Injektionsstelle vor, sondern begleiten die Kapillaren bis zur allernächsten Nähe der regionären Lymphdrüse und bilden häufig auf diese Weise ein Netzwerk um die Drüsen herum.

Auffallend bleibt ferner die Erscheinung, dass am ersten Tage der einfachen Reinjektion, wenn sie beidemale in eine andere Inguinalgegend ausgeführt wird, sich auch im Bereiche der ersten Injektionsstelle geringe Erweiterung der Gefässe mit Auftreten einzelner azidophiler Elemente sowie Makrophagen mit eingeschlossenen Pseudoeosinophilen einstellen. Diese Erscheinung ist am ersten Tage am stärksten ausgesprochen und flaut zumeist bereits bis zum nächsten Tage zum Grossteil ab. Wodurch sie bedingt wäre, bleibt dahingestellt. Bei der Erklärung derselben muss man vor allem daran denken, dass bei der Reinjektion ein Teil der injizierten Vakzine infolge der gedrängten Verhältnisse beim Meerschweinchen durch die Lymphgefässe zur ersten Injektionsstelle gelangt. Es könnte sich aber auch in diesen Fällen um Folgezustände der Ueberempfindlichkeit der ersten Injektionsstelle handeln.

Veränderungen im Lymphdrüsensystem.

Die mikroskopischen Veränderungen, welche sich im Lymphdrüsensystem in Anschluss an die Typhusvakzination abspielen, setzen sich aus einer Reihe von Erscheinungen zusammen, die sich einerseits auf die Sinus, Stränge und Follikel der Drüsen beziehen und andererseits im Auftreten von Zellen bestehen, welche in den Lymphdrüsen bei normalen Verhältnissen gar nicht oder nur selten vorkommen.

Die Sinus.

Die subkutane Einverleibung des Impfstoffes, auch in kleinsten Mengen, bewirkt in den Lymphdrüsen Erweiterung der Sinus, welche fast immer am zweiten Tage nach der Vakzination am stärksten ausgesprochen und bereits am dritten Tage in Abnahme begriffen ist. Dieses Verhalten ist stets den Sinus der inneren Lymphdrüsen eigen. Dagegen hat es mitunter bei Reinjektionen mit starken Dosen des Impfstoffes den Anschein, dass in den Hautdrüsen die Weite der Sinus erst am dritten Tage am stärksten hervortritt, desgleichen, als ob nach einmaliger Einverleibung grosser Mengen der Typhusvakzine die Erweiterung der Sinus noch weitere zwei Tage auf gleicher Stufe bliebe und erst vom vierten Tage die Dehnung derselben zurückgehen würde.

Es gilt zur Regel, dass die Sinus der Lymphdrüsen in der Haut die grösste Dehnung erfahren, wobei sie wiederum in den regionären Lymphdrüsen am stärksten ausgesprochen ist. Am wenigsten kommt die Erweiterung der Sinus in den Bauchdrüsen wegen der zumeist bindegewebigen Entartung derselben zum Ausdrucke und ist deswegen schwer



abschätzbar. In Anbetracht dessen eignet sich die Zökaldrüse viel besser zur Beurteilung des Verhaltens der Drüsenhohlräume in den Abdominaldrüsen, da sie zumeist frei von Bindegewebswucherungen ist.

An der Erweiterung selbst nehmen nicht nur die Zentralsinus, sondern auch die Randsinus teil, welch letztere nach grossen Dosen der Vakzine im Bereiche der ganzen Peripherie der Drüsen beträchtliche Hohlräume darstellen können. Dagegen treten nach Anwendung kleiner Mengen hauptsächlich in der Hilusgegend der Lymphdrüsen Spalträume von höchstens 10 μ Breite auf. Es gilt zur Regel, dass die Erweiterung der Randsinus am ersten Tage der Vakzination am stärksten ausgesprochen ist und dann rasch abnimmt.

Bei mässiger Dehnung sind die Zentralsinus der Lymphdrüsen durch ein zusammenhängendes Balkenwerk der Stränge von einander getrennt. Zu starke Erweiterung der Sinus hat dagegen Ueberdehnung und Zerreissen der Trabekel zur Folge, wodurch es kommt, dass abgerissene Endstücke der Stränge in die Sinusräume hineinragen.

Die Zellen in den Sinus.

Gleichzeitig mit der Dehnung der Sinus tritt auch Einwanderung von Zellen in dieselben ein, wobei die Sinus gewöhnlich am zweiten Tage der Vakzination am zahlreichsten erscheinen. Nur nach grossen Mengen des Typhusimpfstoffes kann in den Hautdrüsen der Zellgehalt der Sinus erst am dritten Tage den Höhepunkt erreichen, wobei die kleinen Lymphozyten von anderen Zellarten fast vollständig in den Hintergrund gedrängt werden.

Sonst aber beherrschen die kleinen Lymphozyten ausnahmslos das Zellenbild der Sinus. Andere Zellen, die ausserdem in Anschluss an die Vakzination in den Sinus der Lymphdrüsen auftreten, setzen sich aus grossen Lymphozyten, azidophilen Spezialzellen, Eosinophilen, desquamierten Sinusendothelien und Erythrozyten zusammen, wobei sie hauptsächlich in den Zentralsinus erscheinen. Dagegen kommen in den Randsinus fast ausschliesslich kleine Lymphozyten und selten die angeführten Zellarten vor.

Die Anwesenheit der grossen Lymphozyten in den Sinus ist gewöhnlich am zweiten Tage nach der Einverleibung des Impfstoffes am stärksten ausgeprägt und wir fanden dieselben an diesem Tage in Anschluss an die Einverleibung grosser Dosen der Typhusvakzine fast im ganzen Lymphdrüsensystem und bei seltenen Fällen in derart grosser Menge, dass sie das Zellbild der Sinus beherrscht haben. Dagegen ist der Gehalt der Sinus an grossen Lymphozyten umso geringer und gewöhnlich nur auf die regionären Lymphdrüsen beschränkt, je kleiner die Dosis der Vakzine gewählt wird.

Die grossen Lymphozyten verschwinden rasch aus den Sinus und sind am vierten Tage der Vakzination nicht mehr in denselben zu entdecken. Zu diesem Zeitpunkte fanden wir sie nur mitunter nach Einverleibung grosser Mengen der Vakzine (2 ccm), wobei sich noch einzelne derselben in Mitose befanden.



Im übrigen bilden in den Sinus der Lymphdrüsen grosse Lymphozyten in indirekter Mitose keinen seltenen Befund, wobei die Menge derselben ähnlich wie auch der Uebertritt der grossen Lymphozyten in die Sinus von gleichen Faktoren, das ist Individualität des Versuchstieres und Menge der Vakzine abhängt. Nach grösseren Mengen des Impfstoffes kommen Mitosen dieser Zellart ziemlich häufig und zumeist in mehreren Drüsen vor. Bei einzelnen Fällen fanden wir dieselben am zweiten Tage des Versuches mit 1 : 2 ccm der Vakzine sogar in allen Lymphdrüsen. Dagegen fehlten Mitosen der grossen Lymphozyten auch in den Sinus der regionären Drüsen bereits bei Mengen von 0,5 ccm der Vakzine.

Weiter treten nach der Vakzination in den Sinus der Lymphdrüsen je nach dem Quantum des injizierten Impfstoffes und der Individualität des Versuchstieres in wechselnder Menge polymorphkernige Zellen auf, die sich vorwiegend aus azidophilen Spezialzellen und nur spärlich aus echten Eosinophilen zusammensetzen. In den Lymphdrüsen der Haut und des Abdomens kommen die azidophilen Spezialzellen hauptsächlich in den Zentralsinus vor, in den Brustdrüsen dagegen vorwiegend in den Randsinus. In den Lymphdrüsen der Haut findet man sie nur dann in den peripheren Sinus allein, wenn man die Menge der Vakzine stark reduziert. Bei diesem Versuche bleibt auch das Erscheinen der azidophilen Spezialzellen nur auf einzelne Lymphdrüsen beschränkt, während sie in Anschluss an die Einverleibung grosser Dosen des Impfstoffes an beiden ersten Tagen, mitunter auch noch am dritten Tage in den Sinus fast aller Lymphdrüsen vorkommen.

Die polymorphen Zellen liegen in den Sinus nie in Gruppen beisammen, sondern stets einzeln auf dieselben verteilt. Oefters lehnen sie sich an die Wand der Sinus oder liegen noch innerhalb derselben zwischen den Endothelzellen. In Mitose fanden wir diese Zellen nie in den Sinus.

Ferner hat die Typhusvakzination, speziell mit grossen Dosen ausgeführt, zur Folge, dass in den Sinus der Lymphdrüsen Proliferation des Endothels eintritt, welche Erscheinung normalerweise in den Mesenterialdrüsen und in anderen Lymphdrüsen nur selten während der Funktion vor sich geht. Die proliferierten Endothelien stellen ausnahmslos grosse Zellen dar, deren grosser Kern bläschenförmig ist und sehr schwer den Farbstoff annimmt, weswegen er häufig nur an seinen Konturen erkenntlich ist. Das Protoplasma selbst färbt sich bei der Panchromfärbung nur schwach und besitzt fast immer mehr oder minder lange Fortsätze, mittels welcher diese Zellen entweder unter einander oder mit der Sinuswand zusammenhängen. Selten kommen derartige Zellen ohne Fortsätze, vollkommen frei in den Sinus vor. Es ist deswegen die Frage naheliegend, ob nicht das Erscheinen dieser losen Zellen in den Sinus mechanisch durch Dehnung, ferner Zerreissen und Voneinanderrücken der Stränge entstehen könnte.

Die Proliferation der Sinusendothelien kommt sowohl in den Randals auch in den Zentralsinus vor und am häufigsten in den regionären Lymphdrüsen, woselbst man Zeichen derselben vom ersten bis dritten Tage nach der Vakzination finden kann. Nach Einverleibung von



starken Dosen des Typhusimpfstoffes entfalten diese Zellen am ersten und ganz besonders am zweiten Tage entweder gleichzeitig in mehreren Lymphdrüsen oder nur in den regionären lebhafte phagozytäre Tätigkeit auf azidophile Spezialzellen und können 1—3 derselben ins Protoplasma aufnehmen. Oft aber enthalten sie nur azidophile Körnchen. Ob diese letzteren Reste von bereits verdauten Pseudoeosinophilen darstellen oder ob diese Erscheinung mit der Anfertigung der Schnitte im Zusammenhange steht, ist häufig nicht zu entscheiden. Parallele Studien an Lymphdrüsen- und Milzausstrichen sprechen jedoch dafür, dass diese Körnchen am ehesten als Reste von verdauten Spezialzellen aufzufassen sind, was auch Schlecht und Schwenker annehmen. Häufig enthalten diese Sinusendothelien auch einen oder mehrere Lymphozytenkerne sowie nur Trümmer derselben, und öfters Erythrozyten. Seltener beherbergen sie im Protoplasma nur schwach mit Eosin gefärbte Scheiben von der Erythrozytengrösse und Pigmentschollen. Alle diese fremdartigen Substanzen liegen häufig in Vakuolen statt frei im Protoplasma der Endothelien.

In selteneren Fällen befinden sich diese Sinusendothelien in indirekter Mitose. Es bleibt dahingestellt, ob es ein Zufall war, dass wir am häufigsten derartigen Zellen nach Anwendung von mittelstarken Dosen (1 ccm) in den Sinus angetroffen haben. Bei einem Meerschweinchen kamen bei diesem Versuche Mitosen der Sinusendothelien sogar in allen Lymphdrüsen vor, während sie sonst gewöhnlich nur auf regionäre Lymphdrüsen beschränkt blieben.

Betreffs des Erscheinens der Erythrozyten in den Sinus der Lymphdrüsen wäre kurz anzuführen, dass sie am häufigsten in den Randsinus und nach grossen Dosen der Vakzine vorkommen. Die Menge derselben ist zumeist gering. In grösserer Anzahl fanden wir sie häufig in den Mesenterialdrüsen. Doch kann man den Uebertritt der Erythrozyten in die Sinus dieser Lymphdrüse schwer im Sinne einer Schädigung derselben durch die Vakzination auffassen, da sie in jener auch unter normalen Verhältnissen in grösserem Ausmaasse vorkommen können.

Endlich konnten wir in Anschluss an die Typhusvakzination in den Sinus der Lymphdrüsen ausser den angeführten Zellarten noch Plasmazellen und Blutplättchen antreffen. Letztere nur in den regionären Lymphdrüsen und nach grossen Dosen des Impfstoffes, während die Plasmazellen auch in anderen Lymphdrüsen keinen seltenen Befund darstellten. Desgleichen auch nicht selten Zellen vom Typus der Türk'schen Reizungsformen. Schliesslich wäre noch anzuführen, dass uns häufig an den kleinen und grossen Lymphozyten die starke Basophilie des Protoplasmas, weiters an den Kernen anderer eine mehr oder minder stark ausgesprochene Einbuchtung derselben und das gänzliche Fehlen der Azurkörner in den Leibern der Lymphozyten aufgefallen ist.

Häufig enthalten die Sinus geronnene Lymphe. Bakterien selbst oder Reste derselben konnten wir in den Hohlräumen, selbst der regionären Lymphdrüsen, niemals entdecken, desgleichen auch nicht in den Makrophagen und anderen Zellarten der Sinus.



Die Stränge.

Weiters kommt es nach der Typhusschutzimpfung zur Verbreiterung der Stränge in den Lymphdrüsen, welche in den Haut- und ganz besonders in den regionären Lymphdrüsen am stärksten ausgesprochen ist. Die Stränge bilden gewöhnlich trotz der starken Erweiterung der Sinus ein zusammenhängendes Balkenwerk. Häufig kommt es — wie bereits erwähnt — infolge der Ueberdehnung zum Zerreissen derselben.

Die Verbreiterung der Stränge und gleichzeitig des interfollikulären Gewebes ist einerseits durch Einwanderung von Zellen und andererseits durch Auftreten von zellulären Elementen mit äusserst intensiv basophilem Protoplasma bedingt.

Die eingewanderten Zellen setzen sich vorwiegend aus echten Eosinophilen zusammen, die namentlich reichlich nach einfachen Reinjektionen und ganz besonders nach dreimaliger Einverleibung des Impfstoffes in den Strängen und im interfollikulären Gewebe und zumeist dicht gedrängt in denselben vorkommen. Nach grossen Dosen füllen die Eosinophilen zumeist alle Stränge aus, während sie nach kleinen hauptsächlich in den Strängen der Hilusgegend der Lymphdrüsen anzutreffen sind. Auch in der Brustdrüse sind diese Zellen fast immer in dieser Gegend enthalten.

Die Eosinophilen sind zumeist polynuklear. Selten kann man unter denselben eosinophile Myelozyten bemerken, desgleichen auch azidophile Spezialzellen, welche noch am häufigsten nach dreimaliger Injektion in den Strängen der Lymphdrüsen vorkommen. Ueberhaupt scheint der Einfluss dieser Art des Versuches am stärksten auch auf die echten Eosinophilen zu sein, da wir bei etwa 20 derart behandelten Meerschweinchen sieben Eosinophile in verschiedenen Stadien der indirekten Teilung, bemerkenswerterweise stets in den Strängen der Hautdrüsen entdecken konnten; während wir bei allen anderen Versuchen mit der Typhusvakzine, zu welchen wir etwa 100 Meerschweinchen herangezogen haben, nur einmal, und zwar nach Reinjektion von 0,5 : 2 ccm der Vakzine, einen Eosinophilen in Mitose in der Submukosa der Peyer'schen Plaques vom untersten Ileum finden konnten.

Die indirekten Teilungen betrafen ausnahmslos echte Eosinophile. Die Beschaffenheit des Protoplasmas, sowie die Form und Grösse der Granula dieser Zellen entsprachen bei sechs derselben vollkommen jenen der Eosinophilen des strömenden Blutes und den Eosinophilen in Mitose, welche Helly in Ziegler's Beiträgen 1905, Bd. 37, auf der Tafel IX, Fig. 18, in prachtvoller Weise zur Darstellung bringt. Nur bei einer dieser Zellen nahm Prof. Paltauf an, dass die Granula derselben auch einen Anflug von basophilem Ton hätten, wobei sie jedoch dicht gedrängt im Protoplasma lagen und der Grösse nach jener der echten Eosinophilen entsprachen.

Im allgemeinen treten die echten Eosinophilen am reichlichsten in den Lymphdrüsen der Haut auf und speziell in den Drüsen jener Körperhälfte, in welche der Impfstoff einverleibt wurde. Ausnahmen kommen



vor und wir verweisen bezüglich derselben auf die bereits früher einmal geäusserte Ansicht über das Verhalten der Lymphdrüsen. Auffallend war bei seltenen Versuchstieren die grosse Ansammlung der echten Eosinophilen in den Brustdrüsen am ersten Tage nach einfacher Reinjektion, beidemale in eine andere Inguinalgegend ausgeführt. Die Eosinophilen kamen dabei nicht nur reichlicher in den Strängen und im interfollikulären Gewebe wie nur selten bei einer anderen Versuchsanordnung vor, sondern wanderten auch in die Kapsel der Brustdrüsen ein und füllten bei einem Meerschweinchen dieselbe in ihrem ganzen Verlaufe vollständig aus, wobei sie in derselben stellenweise zu zwei nebeneinander lagen. Oft fanden wir sie auch bei diesem Versuch in der Umgebung der Drüse und im Bindegewebe, das von der Hilusgegend der Brustdrüse und dem Knorpel der Trachea eingeschlossen wird.

In den Lymphdrüsen des Abdomens kommen echte Eosinophile in Anschluss an die Vakzination am häufigsten in den Zökaldrüsen vor, woselbst sie unter normalen Verhältnissen selten zu begegnen sind. Am reichlichsten waren die Eosinophilen in den Abdominaldrüsen nach dreimaliger Einverleibung des Impfstoffes, worauf wir bereits auf Seite 464 hingewiesen haben. Dagegen ist bei den anderen Versuchen mit der Typhusvakzine das Auftreten der Eosinophilen in den Mesenterialdrüsen nur selten ausgeprägt und zumeist an keinen bestimmten Zeitpunkt geknüpft. Oft kam es vor, dass die Eosinophilen in den Mesenterialdrüsen bei derselben Versuchsanordnung bei einem Tier am zweiten Tage nach der Vakzination und bei einem anderen, das unter denselben Ernährungsverhältnissen stand, erst am dritten Tage in vermehrter Menge auftreten. Es bleibt dahingestellt, womit diese eigentümliche Ausnahmestellung der Mesenterialdrüsen zusammenhängt und ob nicht dabei die bindegewebigen Veränderungen in denselben einen Einfluss in dieser Richtung ausüben könnten.

Endlich wäre zusammenschliessend anzuführen, dass die Einwanderung der echten Eosinophilen in die Stränge und das interfollikuläre Gewebe nebst Momenten wie Individualität, Blutbeschaffenheit hauptsächlich von der zur Injektion bestimmten Menge des Typhusimpfstoffes abhängt. Doch war öfters die ganz auffallende Ansammlung der Eosinophilen in den Lymphdrüsen der Haut bei kleinen Dosen der Vakzine bemerkenswert. Fast ausnahmslos kommen die Eosinopilen in den Strängen der Drüsen am zweiten Tage der Vakzination am reichlichsten vor und wandern in den nächsten zwei Tagen ziemlich rasch von hier aus.

Weiters hat die subkutane Einverleibung des Typhusimpfstoffes Auftreten von Zellen in den Strängen und im interfollikulären Gewebe zur Folge, deren Mehrzahl beträchtliche Grösse und alle ein ungemein stark basophiles Protoplasma aufweisen. Abstrichpräparate der Lymphdrüsen sowie Färbung derselben nach May-Grünwald-Giemsa und mit Methylgrünpyronin nach Pappenheim-Unna lehren, dass die überwiegende Zahl dieser Zellen nach der Beschaffenheit des Kernes dem Typus der Türk'schen Reizungszellen angehört. Nur ein Bruchteil derselben stellt die typischen Plasmazellen dar. Weiters ergaben die Abstrichpräparate, dass auch die Lymphozyten, Lymphoid-



zellen und Lymphoblasten intensiver gefärbtes Protoplasma als gewöhnlich aufweisen können.

Die Menge der Reizungszellen nimmt in den Lymphdrüsen bis zum dritten Tage zu, wobei zu diesem Zeitpunkte unter denselben zumeist grössere Exemplare überwiegen. Die Menge der Reizungszellen in den Strängen hängt hauptsächlich von der injizierten Dosis der Vakzine ab.

Vom dritten Tage nimmt die Zahl dieser Zellart im Lymphdrüsensystem rasch ab, so dass bereits am achten Tage nach der stattgefundenen Vakzination in der Mehrzahl der Lymphdrüsen nur einzelne dieser Zellen noch zu finden sind.

Auch diese Zellen mit dem stark basophilen Protoplasma kommen am reichlichsten in den Lymphdrüsen der Haut und ganz besonders in den regionären Lymphdrüsen vor. Ob eine Vermehrung derselben in den Mesenterialdrüsen stattfindet, darüber lässt sich kein sicheres Urteil abgeben, da sie in denselben auch unter normalen Verhältnissen und nach unserer Erfahrung selbst beim hungernden Tiere vorkommen und sich hier sogar in indirekter Teilung befinden können. Auch da eignet sich die Zökaldrüse besser zur Beurteilung der Verhältnisse in den Bauchlymphdrüsen.

Vielfach gehen diese Reizungszellen nach der Vakzination indirekte Mitosen ein, deren Anwesenheit und Menge hauptsächlich von der Individualität und vom Quantum des injizierten Impfstoffes abhängt. Je kleiner die Menge der Vakzine ist, desto geringer die Zahl dieser Mitosen. Nach Reinjektion von 0,25 : 0,5 waren sie nur in den regionären Lymphdrüsen und noch da in seltenen Exemplaren zu entdecken. Gleichzeitig in allen für uns in Betracht kommenden Lymphdrüsen begegneten wir denselben häufig am zweiten Tage der Reinjektion von starken Dosen und Verdopplung derselben (1 : 2), wobei die Vakzine beidemale in dieselbe Inguinalgegend appliziert wurde. Am dritten Tage kamen Mitosen dieser Zellen zumeist nur in den regionären Lymphdrüsen vor und fehlten tags darauf auch in diesen Drüsen fast immer. Nur nach einmaliger Einverleibung einer grossen Menge des Impfstoffes konnten wir mehrmals noch am vierten Tage Reizungszellen in Mitose in den regionären Lymphdrüsen vorfinden.

Neben diesen Zellen tauchen in einzelnen Lymphdrüsen in Anschluss an die Vakzination mitunter auch Elemente auf, welche bezüglich der Grösse des Protoplasmas und Kernes dasselbe Verhalten wie die eben besprochenen Reizungszellen zeigen. Im Gegensatz zu diesen weist aber das Protoplasma dieser Zellen in seinem ganzen Umfange kleine etwa 1—2 mm grosse, nach May-Grünwald-Panchrom zart rötlichviolett gefärbte runde Stellen auf, welche durch feinste Protoplasmabrücken von einander getrennt sind. Jedwede Art der Granula fehlt im Protoplasma. Die Genese dieser Zellen ist vollkommen unklar. Ob sie Abarten der Reizungszellen sind oder ob der erwähnte Befund im Protoplasma auf Sekretionsvorgänge im selben hindeutet oder ob diese zelligen Elemente eine Zellart sui generis darstellt, bleibt dahingestellt. Vielfach erinnern sie an die Russel'schen Körperchen; leider aber konnte zur Differen-



zierung infolge der Seltenheit dieser Zellen keine Färbung nach Gram vorgenommen werden.

Von anderen Zellen, welche unter Umständen nach der Vakzination in den Strängen und im interfollikulären Gewebe der Lymphdrüsen auftreten können, wären Mastzellen anzuführen, welche jedoch im allgemeinen selten vorzukommen pflegen. Auffallend waren weiters Zellen, denen wir je einmal in der linken Axillardrüse und in der Brustdrüse begegnet sind und welche die Grösse eines Polynuklearen, im Panchrom ein rötlichviolott gefärbtes Protoplasma ohne Granulierung und einen segmentierten Kern aufwiesen.

Endlich bedingt die Typhusvakzination in den Lymphdrüsen Erweiterung der Blutgefässe, welche namentlich am zweiten Tage hervortritt. Häufig liegen im Lumen und in der Umgebung der Gefässe azidophile Spezialzellen, seltener Eosinophile. Hämorrhagien selbst traten in den Strängen und im interfollikulären Gewebe der Lymphdrüsen selten und in kaum nennenswertem Umfange auf.

Die Follikel

nehmen lebhaften Anteil an den in den Lymphdrüsen im Verlaufe der Typhusvakzination sich abspielenden Vorgängen, indem sie namentlich in den Lymphdrüsen der Haut und speziell in den regionären mehr oder minder an Umfang gewinnen. Bei allen Versuchen mit grossen Mengen der Typhusvakzine erscheinen die Follikel in allen oder nur einzelnen Hautdrüsen an beiden ersten Tagen nach der Impfung etwas vergrössert, wobei auch an ihnen zumeist der grosse Gehalt an Lymphoblasten in Mitose und Makrophagen auffällt. Am dritten Tage findet man dieses Verhalten fast nur noch an den Follikeln der regionären Lymphdrüsen.

Im Gegensatz dazu bedingen kleine Dosen des Typhusimpfstoffes nur in der Hilusgegend der regionären Lymphdrüsen mässige Grössenzunahme der Follikel, wobei in denselben die Vermehrung der Mitosen nur selten stärker ausgesprochen ist.

An der Vergrösserung der Follikel nimmt sowohl das Keimzentrum als auch die Rindenschichte derselben teil. Im Keimzentrum erscheinen Makrophagen und Lymphoblasten, von denen viele stark basophiles Protoplasma annehmen und sich in indirekter Teilung befinden. Die Rindenschichte wird durch Vermehrung der kleinen Lymphozyten, Reizungszellen und Plasmazellen verbreitert, wobei auch daselbst Mitosen von Zellen mit intensiv blau gefärbtem Protoplasma nach Anwendung grösserer Vakzinemengen keine Seltenheit darstellen.

Am Rande der Follikel erscheinen bereits am ersten Tage einzelne azidophile Spezialzellen und Eosinophile. In die Follikel selbst dringt nur die erste Zellart ein und ist in denselben bis zum dritten Tage nach der Vakzination zu finden. Die azidophilen Spezialzellen liegen gewöhnlich eingekeilt zwischen den Follikelzellen und sind selten zu 1—3 in Makrophagen eingeschlossen. Anzuführen wäre noch, dass sich die Spezialzellen nach Einverleibung kleiner Mengen des Impfstoffes hauptsächlich in den Follikeln der Hilusgegend der regionären Lymphdrüsen

vorfinden, während sie nach Anwendung grosser Dosen in die Follikel fast aller Lymphdrüsen eindringen.

Die Intensität des Einwanderns der azidophilen Spezialzellen in die Follikel hängt sowohl von der Individualität des Tieres, als auch von der zur Injektion bestimmten Menge des Impfstoffes und endlich von der Lage der Follikel ab. Von der letzteren insoferne als die Follikel der Hilusgegend die stärksen Veränderungen und die grösste Anzahl von Pseudoeosinophilen aufweisen. Von der Menge der Vakzine endlich so weit, dass Anwendung grosser Dosen sowie dreimalige Applikation des Impfstoffes die intensivste Einwanderung dieser Elemente in die Follikel hervorrufen. 3—50 azidophile Spezialzellen im Querschnitt eines Follikels der regionären Lymphdrüsen stellen beim letztangeführten Versuche keine allzu grosse Seltenheit dar. Einzig dastehend ist der Befund, dass sich beim selben Versuch in einem Follikel der Hilusgegend der regionären Lymphdrüse 70 derselben befanden.

Respirationstrakt.

Wie bereits eingangs erwähnt, kommen in der Umgebung der Bronchien und in der Schleimhaut der Trachea unter normalen Verhältnissen nur vereinzelte echte Eosinophile vor, während die Azidophilen daselbst fehlen und nur stellenweise in den Septen der Lunge anzutreffen sind.

Subkutane Einverleibung der Vakzine hat im allgemeinen nur nach Anwendung grosser Mengen derselben einen augenscheinlichen Zudrang der Eosinophilen zur Trachea und zu den Bronchien zur Folge.

Die Eosinophilen kommen dabei in der Submukosa und Mukosa der Trachealschleimhaut vor und liegen vorwiegend zwischen der Muskulatur der Bronchien und am Aussenrande des Knorpels. Häufig dringen sie bis in das Epithel der Schleimhaut und gelangen mitunter auf die Innenfläche derselben. Im Lungenparenchym selbst fanden wir bei keinem Versuche eine nennenswerte Ansammlung der Eosinophilen.

Die Menge derselben im Respirationstrakte hängt nicht allein von den beiden bekannten Faktoren: Individualität des Versuchstieres und der Menge der Vakzine ab, sondern auch von der Art der Versuchsanordnung selbst ab. Kleine und mittelgrosse Dosen des Typhusimpfstoffes bedingen kein nennenswertes Erscheinen der Eosinophilen daselbst. Nach grösseren Gaben jedoch sind hier Gruppen von 3—5 und noch mehr derselben keine Seltenheit. Am grössten dürfte der Zuzug dieser Zellen nach dreimaliger Injektion sein.

Das Erscheinen der echten Eosinophilen im Respirationstrakte findet im allgemeinen am zweiten und besonders am dritten Tage nach der Vakzination statt. Nur bei dreimaliger Einverleibung des Impfstoffes scheint sich bereits am ersten Tage eine erhöhte Einwanderung der Eosinophilen in der Umgebung der grösseren Bronchien und in die Schleimhaut der Trachea bemerkbar zu machen.

Sie verschwinden nachher rasch aus dem Respirationstrakte, so dass sich bereits bis zum vierten Tage der Vakzination daselbst normale Verhältnisse einstellen.



Was die azidophilen Spezialzellen betrifft, so wird deren Verhalten zum Respirationstrakte nur insoferne von der Typhusvakzination beeinflusst, als wir diesen Zellen am ersten Tage nach dreimaliger Einverleibung des Impfstoffes ziemlich häufig in den Septen der Lunge bebegegnet sind, von wo sie zumeist bis zum nächsten Tage auswanderten.

Endlich schien uns, als ob nach grossen Dosen der Vakzine die lymphatischen Herde der Lunge an Grösse gewonnen hätten. Dabei fiel uns häufig in denselben die Menge der Lymphoblasten und Mitosen derselben auf. Echte Eosinophile waren nur spärlich in der Umgebung dieser Herde sichtbar, dagegen etwas häufiger azidophile Spezialzellen im Zentrum derselben.

Die Kontraktion der grösseren Bronchien ist in den Schnitten der Lungen stets ziemlich deutlich ausgeprägt, wobei das Lumen derselben kaum sichtbar und die Schleimhaut in Falten gelegt ist. Wir würden jedoch weniger darauf Gewicht legen, da dieser Zustand der Bronchien auch ein Folgezustand artifizieller Kontraktion der glatten Muskulatur derselben, hervorgerufen durch die schrumpfende Wirkung der Fixationsflüssigkeit, sein könnte, deren Einfluss auf die glatte Muskulatur am besten durch das momentane Einrollen der Darmstücke nach der Berührung mit der Fixationsflüssigkeit demonstriert wird.

Die Peyer'schen Plaques.

Bei allen obigen Versuchen mit der Typhusvakzine haben wir je einen Peyer'schen Haufen aus dem obersten Jejunum und untersten Abschnitte des Ileums zur Beurteilung der Veränderungen in denselben herangezogen. Makroskopisch erwiesen sich dieselben speziell am ersten Tage der Einverleibung von sehr grossen Dosen des Impfstoffes infolge konsekutiver Hyperämie leicht rosarötlich gefärbt. Gleichzeitig fiel uns dabei oft die Injektion der Mesenterial- und Darmgefässe auf.

Die Entwicklung der übrigen, in den Peyer'schen Plaques vor sich gehenden Veränderungen ist von der Art der Durchführung des Versuches unabhängig, indem die Erscheinungen in denselben gleich stark erscheinen, wenn man z. B. bei der Reinjektion den Impfstoff beidemale in dieselbe oder jedesmal in eine andere Inguinalgegend appliziert. Die Vorgänge sind ausser den beiden zur Genüge bekannten Faktoren hauptsächlich von der Zahl der Injektionen abhängig.

Die Reaktion selbst besteht in den Peyer'schen Plaques vor allem aus einer mehr oder minder stark ausgeprägten Grössenzunahme der Follikel, sowie Erhöhung des Gehaltes derselben an Lymphoblasten in Mitose. Gleichzeitig treten in den Peyer'schen Haufen ähnlich wie im Lymphdrüsensystem grosse Zellen mit intensiv basophilem Protoplasma sowie Mitosen derselben, ferner Eosinophile und azidophile Zellen auf.

Die Grössenzunahme der Follikel ist nur nach grossen Dosen der Typhusvakzine ausgesprochen hervortretend und ist bedingt durch die Erweiterung des Keimzentrums und Verbreiterung der Rindenschichte derselben, wobei nebstbei im ersteren bei diesen Gaben die grosse Menge der Lymphoblasten in indirekter Teilung und die vielen Makro-



phagen auffallen. Letztere sind vollgepfropft mit Kernen und Kernresten. Kleine Dosen lassen hingegen die Grösse der Follikel unbeeinflusst und der Gehalt derselben an Mitosen fällt nicht auf.

Bei allen obigen Versuchen mit dem Typhusimpfstoff treten in den Peyer'schen Haufen die bereits einmal näher charakterisierten Zellen mit stark basophilem Protoplasma auf, deren Mehrzahl sich auch hier bei der Färbung mit dem Methylgrünpyronin als Türk'sche Reizungszellen erweist. Sie kommen hauptsächlich im interfollikulären Gewebe, in der Submukosa und in der Rindenschichte der Follikel vor. Nach grossen Dosen treten sie aber auch in den Zotten auf und wir fanden sie sogar in der Spitze derselben, knapp unter dem Epithel. Ausnahmslos sind diese Elemente am zweiten Tage der Vakzination in den Peyer'schen Plaques am reichlichsten vertreten und nehmen vom dritten Tage rasch an Zahl und gleichzeitig an Stärke der Basophilie des Protoplasmas ab. Am vierten Tage sind sie höchstens noch in der Rindenschichte der Follikel und ganz vereinzelt im interfollikulären Gewebe zu finden. Anschliessend sei bemerkt, dass auch das Protoplasma der Lymphoblasten in den Keimzentren mehr oder minder stark ausgesprochene Basophilie in Anschluss an die Vakzination annehmen kann.

Aehnlich wie im Lymphdrüsensystem gehen auch hier in den Peyer'schen Plaques diese Zellen indirekte Mitosen ein, deren Menge von denselben Faktoren abhängt wie in den Lymphdrüsen. Mit Ausnahme des Versuches, wo eine kleine Menge der Vakzine bei einmaliger Injektion zur Anwendung kam und wo das Erscheinen dieser Mitosen ausblieb, fanden wir sie bei jeder anderen Art der Vakzination. Am häufigsten und an allen drei ersten Tagen kamen sie bei den Versuchen mit starken Dosen und Verdopplung derselben (1 : 2, $^1/_2$: 1 : 2) vor und fehlten bei den Reinjektionen zumeist auch dann nicht, wenn wir dazu sehr kleine Mengen der Vakzine verwendet haben.

Gewöhnlich liegen diese Mitosen im interfollikulären Gewebe und in der Rindenschichte der Follikel. Nach grossen Dosen kommen sie aber auch in der Submukosa und in den Zotten vor und in seltenen Fällen entdeckten wir sie sogar in der Spitze derselben.

Ausser Auftreten der Zellen dieser Art bedingt weiters die Typhusvakzination vermehrten Zuzug von azidophilen Spezialzellen und von Eosinophilen in die Peyer'schen Plaques. Die Eosinophilen kommen gewöhnlich am zweiten und dritten Tage nach Einverleibung des Impfstoffes am reichlichsten vor und dringen dabei weniger in das interfollikuläre Gewebe als in die Submukosa und in die Zotten ein, woselbst sie bis zur Spitze derselben unter das Epithel gelangen können. In seltenen Fällen wandern sie auch in das Epithel der Zotten ein und erreichten in zwei Fällen das Lumen das Darmrohres. Bemerkenswert ist der Befund, dass sich einmal ein echter Eosinophiler am dritten Tage nach der Vakzination von 0,5 : 2 ccm in der Submukosa des Peyer'schen Haufens im untersten Ileum in indirekter Teilung befand. Die Granulation dieser Zelle war grob und füllte das Protoplasma der Zelle vollkommen aus, so dass letzteres kaum zum Vorschein trat.



Was die azidophilen Spezialzellen selbst betrifft, so dringen dieselben in die Zotten und in die Submukosa nicht ein. Ihre Domäne bleiben auch hier wie in den Lymphdrüsen die Follikel und kommen noch mitunter im interfollikulären Gewebe vor. Die Intensität des Erscheinens derselben in den Peyer'schen Plaques ist ähnlich wie der echten Eosinophilen hauptsächlich abhängig von den beiden bekannten Faktoren. Von der Menge der Vakzine z. B. insoferne, dass sie im Allgemeinen nach grossen Dosen reichlicher in den Follikeln als nach Einverleibung kleiner Mengen des Impfstoffes erscheinen, wobei sie vorwiegend in der Rindenschichte liegen und seltener ins Keimzentrum gelangen.

Ausser den beiden Zellarten und Mastzellen, denen wir mitunter in den Peyer'schen Plaques begegnet sind, haben wir keine anderen Zellen in diesem Organe finden können.

Anschliessend hätten wir anzuführen, dass sich der erhöhte Gehalt an Lymphoblasten in Mitose und Makrophagen auf alle Follikel eines Plaque erstreckt. Dagegen ist die Verteilung der azidophilen Spezialzellen auf die Follikel keine gleichmässige, da wir in ein und denselben Plaques nebeneinander Follikel zu sehen bekommen, welche diese Zellen in grösserer Anzahl enthalten und andererseits solche, die keine oder nur einzelne derselben beherbergen. Dasselbe Verhalten bemerkten wir auch an den Strängen bezüglich der echten Eosinophilen, während sich die Ansammlung derselben in den Zotten und in der Submokusa gleichmässig auf die ganze Kuppe der Peyer'schen Haufen erstreckt. Desgleichen sind auch die Reizungszellen ziemlich gleichmässig über die ganze Ausdehnung der Plaques verteilt.

Schliesslich ist die am ersten Tage nach der Vakzination mit grossen Dosen äusserlich an den Peyer'schen Plaques erkennbare Hyperämie durch Erweiterung der Gefässe in den Zotten und der Submukosa hervorgerufen. In den Follikeln selbst ist die Erweiterung der Kapillaren nur selten ausgesprochen. Hämorrhagien sowie regressive Veränderungen konnten wir endlich niemals in den Peyer'schen Plaques beobachten.

Besondere Betonung verdient schliesslich die Erfahrung, dass alle Erscheinungen in Anschluss an die Typhusvakzination am stärksten in den Peyer'schen Plaques des untersten Ileums hervortreten.

Die Milz.

Endlich müssen wir noch der Veränderungen gedenken, welche in diesem Organ nach der Einverleibung des Typhusimpfstoffes vor sich gehen und deren Intensität ausser von den beiden bekannten Faktoren noch von der Versuchsanordnung abhängt.

Bezüglich der Beeinflussung des Volumens und des Aeusseren der Milz wäre kurz angeführt, dass wir in dieser Richtung nie eine Beeinflussung der Milz nach kleineren Dosen der Vakzine gesehen haben. Dieselben traten hauptsächlich nach dreimaliger Einverleibung grosser Mengen des Impfstoffes in Erscheinung, wobei die Milz bei der Mehrzahl der Versuchstiere an beiden ersten Tagen der Vakzination alle Zeichen eines akuten Milztumors darbot. Sie erschien voluminöser, von weicher



Konsistenz und bot eine dunkelrote Farbe auf. Häufig hoben sich auf der Kapsel derselben die Follikel als grauweisse Flecke ab.

Die Grössenzunahme der Milz war fast immer eben erkennbar und betrug höchstens 1—2 mm im Längendurchmesser. Stärker ausgesprochen war dieselbe bei zwei Meerschweinchen am vierten Tage nach einmaliger Vakzination, wobei bei einer Injektion 1 ccm und bei zweiter 2 ccm des Impfstoffes verwendet wurden. Beidemale war die Milz etwa 2 cm lang und 1,5 cm breit und in ein dickes Koagulum gehüllt, das in beiden Fällen mit einer Rissstelle am distalen Pole der Milz zusammenhing. Mikroskopisch wiesen beide Organe enorme Hyperämie der Sinus, mehrere Blutungsherde im Innern und beidemale einen grossen hämorrhagischen Herd am distalen Ende auf. Das Blutkoagulum selbst setzte sich in beiden Fällen aus Fibrin und Erythrozyten zusammen, zwischen denen Milzzellen und Follikelreste lagen.

Andere Veränderungen, welche sonst in der Milz nach der Typhusvakzination vor sich gehen, bestehen in Hyperämie und Erweiterung der Sinus, Einwanderung von azidophilen Spezialzellen und echten Eosinophilen und endlich im stärkeren Hervortreten der Follikel.

Das Auftreten der azidophilen Spezialzellen in der Milz ist bei der Mehrzahl der Versuchstiere am ersten Tage der Vakzination am stärksten ausgesprochen, wobei dieselben sowohl in den Sinus als auch in den Venen zumeist reichlich vorkommen. In letzteren können sie bis 70 pCt. unter den weissen Blutzellen betragen. Die Verteilung der azidophilen Spezialzellen auf die Sinus ist am ersten Tage gewöhnlich eine gleichmässige, dagegen liegen diese Zellen Tags darauf hauptsächlich in der Umgebung der Follikel und bilden häufig um dieselben herum wallartige Ansammlungen. In die Follikel selbst dringen sie erst an diesem Tage ein und sind in denselben am dritten Tage der Impfung am reichlichsten enthalten. Dabei mitunter in solchen Mengen, dass das Aussehen der Follikel im gefärbten Präparate den Anschein hatte, als ob die Follikel vorwiegend aus azidophilen Spezialzellen aufgebaut wären. Selten kommen die azidophilen Spezialzellen in den Follikeln der Milz bereits am ersten Tage der Vakzination vor.

Echte Eosinophile treten in der Milz bei keinem Versuche mit dem Typhusimpfstoff in grösserer Menge auf und kommen stets nur in den Gefässen, Sinus und höchstens an der Peripherie der Follikel vor. In diesen selbst fehlen sie immer.

Ausser den erwähnten Zellen treten in den Sinus und Milzvenen in Anschluss an die Typhusvakzination noch am häufigsten Makrophagen mit Erythrozyten oder azidophilen Spezialzellen beladen auf und endlich in den Trabekeln und Follikeln der Milz jene Zellen mit dem intensiv basophilen Protoplasma. Oft begegnet man auch in den Sinus nebst kleinen Lymphozyten auch grossen, die sich nie in Mitose befanden.

Von seltenen Zellen, denen wir mitunter in den Milzschnitten begegnet sind, wären Zellen von der Grösse eines Polynuklearen mit poly-



morphen Kernen und bei Panchrom rötlichviolettem Protoplasma ohne Granulierung zu nennen. Riesenzellen blieben stets ein seltener Befund und kamen hauptsächlich nach dreimaliger Injektion vor. Bezüglich der Myelozyten verweisen wir auf eine spätere Stelle.

Endlich fiel in den Milzvenen und Sinus zumeist die grosse Menge der Blutplättchen an beiden ersten Tagen der Vakzination auf.

Weiters macht sich das Hervortreten der Follikel hauptsächlich am dritten Tage der Vakzination und nach grossen Dosen bemerkbar. An der Vergrösserung derselben nehmen Keimzentrum und Rindenschichte teil. Im ersten treten Makrophagen und Lymphoblasten auf, von denen sich auch einzelne in Mitose befinden können. Die Rindenschichte selbst erfährt durch Vermehrung der Plasmazellen und der kleinen Lymphozyten mehr oder minder starke Verbreiterung. Häufig tritt auch in dieser Schichte Hyperämie der Kapillaren ein; mitunter in solcher Stärke, dass es den Anschein von daselbst stattgefundenen Blutungen erweckt.

Ausser den Schnittpräparaten haben wir fast immer von den Milzen Abstriche angefertigt und dieselben nach May-Grünwald-Giemsa gefärbt.

Auch die Durchsicht derselben ergibt desgleichen, dass die Typhusvakzination einen starken Reiz auf das Milzgewebe ausübt. Dabei ist es uns aufgefallen, dass in den Abstrichpräparaten nach kleineren Dosen des Typhusimpfstoffes die kleinen Formen der Lymphoidzellen unter den Milzzellen überwiegen, während die grossen hauptsächlich in Anschluss an grosse Mengen der Vakzine vorkommen und das Zeitbild beherrschen können.

Auch hier fällt gewöhnlich schon am ersten Tage der Vakzination der grosse Gehalt an azidophilen Spezialzellen auf. Echte Eosinophile treten nie in nennenswerten Mengen auf und sind am reichlichsten noch am dritten Tage in den Milzausstrichen zu finden. Selten kommen eosinophile Myelozyten vor. Am häufigsten fanden wir sie nach dreimaliger Injektion von starken Dosen des Impfstoffes, wobei wir fünfmal indirekte Mitosen derselben entdecken konnten.

Weiters lehren die Abstrichpräparate der Milzen, dass unter den Zellen der Milz die Makrophagen viel häufiger im Anschluss an die Vakzination auftreten, als man das aus Schnitten entnehmen konnte. Am reichlichsten fanden wir sie in den Milzausstrichen nach Einverleibung von grossen Mengen des Impfstoffes. Dabei zeigt die Mehrzahl dieser Zellen charakteristisches Aussehen, indem sie nebst Erythrozyten, azidophilen Spezialzellen mit kleinen ungemein stark basophilen Kernen vollgepfropft sein können. Makrophagen mit 10 dieser Kerne stellen keine Seltenheit dar.

Ausser diesen Zellen fanden wir weiters in den Milzabstrichen Reizungsformen und typische Plasmazellen mit dem intensiv blau gefärbten Protoplasma, exzentrisch gelegenem Randkern und perinuklearem Hof. Es möge ferner angeführt werden, dass oft an den Lymphoidzellen und auch Lymphozyten die starke Basophilie des Protoplasmas auffiel.



Endlich zeichneten sich auch die Milzausstriche in den ersten zwei Tagen der Typhusvakzination durch den Reichtum an Blutplättchen aus, wobei sie allzu oft in Haufen und Verbänden dichtgelagert durch ganze Gesichtsfelder zogen.

Schlussbemerkung.

Die tierexperimentellen Studien haben hiermit ergeben, dass die Typhusvakzine im ganzen lymphatischen Apparat, einschliesslich den Peyer'schen Plaques charakteristische Vorgänge hervorruft, welche auf erhöhte Tätigkeit desselben hinweisen.

Dafür spricht vor allem die Erweiterung der Sinus, Einwanderung kleiner Lymphozyten und anderer Zellen in dieselben und die lebhafte Proliferation des Sinusendothels der Lymphdrüsen. Weiters das Auftreten von Reizungs- und Plasmazellen in den Strängen, Grössenzunahme der Follikel und lebhafte Tendenz der Lymphoblasten zur Bildung von Mitosen im ganzen Lymphdrüsensystem sowie auch in den Peyer'schen Plaques.

Alle angeführten Erscheinungen sind an den drei ersten Tagen der Vakzination am stärksten ausgesprochen und fallen in den Zeitpunkt, zu dem im Lymphdrüsensystem die Produktion der Schutzstoffe nach Pfeiffer und Marx, Wassermann usw. stattfindet.

Die erhöhte Tätigkeit des lymphatischen Apparates ist aber zweifelsohne auch eine Folge eines spezifischen Reizes, den die Typhusvakzination in demselben ausübt, da sie hier im Verbande mit der Einwanderung azidophiler Spezialzellen und Vermehrung Eosinophiler erscheint. Letztere wurden von Schlecht und Schwenker u. a. im anaphylaktischen Versuch als Ausdruck gewisser Schutzreaktionen des Körpers gegenüber der Toxizität des eingeführten artfremden Serums gedeutet. Forster fasst diese Zellen als Ausscheider von sensibilisierenden Substanzen und Antikörpern zwecks Unschädlichmachung bakterieller Produkte auf. Inwieweit nun diese oder jene Ansicht für die Aufgabe der Eosinophilen zutrifft, bleibt dahingestellt. Desgleichen auch, ob die Anwesenheit azidophiler Spezialzellen auf chemotaktische, speziell von bakteriellen Stoffen angeregte, entzündlichen Vorgängen nahestehende Veränderungen im lymphatischen Apparat zurückzuführen ist.

Unsere Art des Studiums dürfte zur Beantwortung dieser Fragen nicht ausreichen, aber doch etwas beitragen, namentlich wenn das Verhalten verschiedener Vakzinen zu den oben erwähnten Organen verfolgt werden wird. Wir glauben zwar, dass die verschiedenen Vakzinearten weniger im quantitativen Sinne Verschiebungen innerhalb der oben geschilderten Reaktion nach der Typhusvakzination zur Folge haben dürften, als vielmehr in der qualitativen Richtung, d. h. im Hervortreten einzelner Erscheinungen. Denn Helly hat in der Reaktion im Bereiche der Injektionsstelle, Lymphdrüsen und Milz nur insofern einen Unterschied zwischen den einzelnen Bakterienarten wahrnehmen können, als die Menge der zerfallenen Leukozyten und die Art des Zerfalles derselben zuweilen eine verschiedene war. Die eingewanderten Zellarten aber waren stets dieselben in der Zusammensetzung.

Hingegen dürften erweiterte Versuche dieser Art mit verschiedenen Eiweisskörpern manches zur Klärung einzelner obiger Fragen beitragen. Um so mehr ist dies zu erwarten, als sich bei gleicher Versuchsanordnung die Erscheinungen im Lymphdrüsensystem sowie auch in der Lunge im Anschluss an die Typhusvakzination fast vollständig mit jenen nach der Einverleibung von Eiweisskörpern decken (Schtiasnyi). Es scheint nur, dass bei diesen letzteren Versuchen den echten Eosinophilen eine weit grössere Rolle zukommt als bei der Typhusimpfung. Dieser Unterschied tritt speziell bei der lokalen Reaktion zutage, indem bei der Seruminjektion die echten Eosinophilen unter den angelockten Zellen an allen drei ersten Tagen bei weitem an Zahl im ödematösen Gewebe überwiegen, während durch die Typhusvakzine hauptsächlich die azidophilen Spezialzellen angezogen werden. Freilich darf man bei der Betrachtung der Resultate und deren Differenzen den geringen Gehalt der Typhusvakzine an Eiweiss nicht ausser Acht lassen.

Literaturverzeichnis.

Arloing, Sem. méd. 1897. — Baecher, Wiener klin. Wochenschr. 1915. — Bezançon et Labbé, Arch. de méd. expér. 1898. X. — Bogomeletz, A. und Hehn Charkowsky, Med. Journ. 1908. — Bohland, Zentralbl. f. inn. Med. 1899. 20. Bd. — Brezina, Wiener klin. Wochenschr. 1905. — Cantacuzène, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1908. — Ciaccio und Pizzini, Arch. de méd. expér. 1905. — Councilman, Mallory and Pearce, Boston 1901. — Courmont, P., Compt. rend. de la soc. de biol. 1897. — Deutsch, L., Zentralbl. f. Bakt. 1900. Bd. 28. Ann. de l'Inst. Pasteur. 1899. — Derselbe, Wiener med. Presse. 1899. — Dreifuss, Dissertation. Frankfurt a. M. 1915. — van Embden, Zeitschr. f. Hyg. 1904. Bd. 30. S. 19. — Erdely, Zeitschr. f. Biol. Bd. 46. — Foster, Journ. of med. res. 1908. Journal of med. research. 1908. Vol. 19. — Friedberger und Girgolaff, Zeitschr. f. Immunitätsforschung. 1911. — Germani, A., Il Morgagni Arch. Vol. 57. — Goldscheider, Münchener med. Wochenschr. 1916. Nr. 2. — Goodall und Paton, Journ. of Physiol. 1905. — Grosso, G., Fol. haemat. 1912. No. 3. — Hankin, Zentralbl. f. Bakt. 1892. Bd. 12; 1894. Bd. 14. — Helly, Ziegler's Beiträge. 1905. Bd. 37. — Heidenreich, Fol. haemat. No. 2. S. 163. — Hektoen, Lud., Journ. of inf. dis. 1911. Harvey lectures 1909—1910. — Hirsch, Münchener med. Wochenschr. 1916. Nr. 2. — Hirschfeld, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1908. Bd. 92. — Hübschmann, Verhandl. d. deutschen pathol. Gesellsch. Marburg 1913. — Immamura, H., Aus d. jap. Gesellsch. in Tokio. April 1912. (ref. Folia haemat. No. 14.) — Itami, S., Virchow's Arch. 1909. — Jarotzky, A., Virchow's Arch. 1908. — Jatta, Zeitschr. f. Hyg. 1899. Nr. 33. — Kämmerer und Woltering, Münchener med. Wochenschr. 1916. — Klausner und Kreibig, Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1909. Bd. 96. — Klineberger und Carl W., Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. Leipzig 1912. — Kraus, Wiener klin. Wochenschrift. 1912. Nr. 1. — Kraus und Schiffmann, Wiener klin. Wochenschr. 1905. — Kusama und Konda, Sai-Kin-Gaku-Zassi. 1910. — Labbé, M., Bull. et méd. soc. anatom. 1899. Bd. 124. — Labbé und Lortat, Jak., Compt. rend. soc. biol. 1903. Bd. 55. — Lange, F., Arch. f. klin. Med. Bd. 94. — Lavaditi, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1904. — Littauer, Inaug.-Diss. Berlin 1902. — Lofaro Filippo, Il policl. sez. Chirurg. 1911. F. 8. — Lüdke, Münchener med. Wochenschr. 1909. — Manfredie, L. und Viola, P., Hyg. Inst. Palermo. 1897. — Matko, Wiener med. Wochenschr. 1915. Nr. 35, 36. Wiener klin. Wochenschr. 1916. — Melnikow,



Wratsch. 1910. — Meyer O., Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 1911. Bd. 8. — Muttermilch, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1911. — Moreschi, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1914. — De Napoli, Gazz. internat. de med. 1906. — Nöske, Deutsche Zeitschr. f. Chirurg. 1900. Bd. 55. — Opie, Americ. Journ. med. Soc. 1905. Vol. 127. — Pappenheim, Fol. haemat. 1912. Nr. 3. — Pawlovsky, Zeitschr. f. Hyg. 1900. Nr. 33. — Pfeifer und Marx, Deutsche med. Wochenschr. 1898. Nr. 3. — Dieselben, Zeitschr. f. Hyg. Bd. 27. — Pirone, Lo sperimentale. 1907. — Rath, D., Zentralbl. f. Bakt. 1899. 1. Abteilung. — Reichmann, Münchener. med. Wochenschrift. 1916. — Reiter, H., Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1913. Bd. 18. — Rotky, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1912. — Rumpf, Deutsche med. Wochenschr. 1893. — Schlecht, Arch. f. exp. Pathol. 1912 Bd. 67. — Schlecht und Schwenker, Arch. f. klin. Med. 1912. — Dieselben, Arch. f. exp. Pathol. Bd. 68. — Schlesinger, Münchener med. Wochenschr. 1916. Nr. 2. — Schwarz, E., Ergebnisse der allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie. 1914. Jahrg. 17. — Scott Francesco, Gazz. internat. 1900. — Stachastnyi, Ziegler's Beitr. 1905. Bd. 38. — Tarassewitsch, Ann. de l'Inst. Pasteur. 1908. — Tizzoni, G., und Cattani, G., Zentralbl. f. Bakt. u. Paras. 1892. — Tsurumi und Kohda, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1913. — Wassermann, Vortr. im Verein f. inn. Med. in Berlin. 4. Juli 1898. — Derselbe, Berliner klin. Wochenschr. 1898. Nr. 10. — Wiesner, Wiener klin. Wochenschr. 1915.

XXVII.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Jena
(Vorstand: Prof. Dr. H. Kionka).

Das Verbenalin[1]).

Von

Priv.-Doz. Dr. med. **Arnold Holste,**
Assistenten des Instituts.

(Hierzu Tafeln XXVIII und XXIX.)

Aus der Familie der Verbenaceae sind als Heilmittel verwandt die Verbena triphylla L'Hér, hastata L., urticaefolia L. und besonders die deswegen officinalis L. genannte, welche in Europa, Nordafrika und Asien heimisch ist. Ihr zur Blütezeit (Juli bis September) gesammeltes Kraut befindet sich unter dem Namen Herba Verbenae oder Eisenkraut im Handel[2]). Ausserdem sind von Maisch[3]) amerikanische Arten beschrieben, welche auch zur Bereitung von Arzneien benutzt werden. Die in wärmeren Gegenden wachsenden, besonders die tropischen Verbenen enthalten mehr aromatische Substanzen als die aus gemässigteren Zonen stammenden. Schon im Altertume diente die Verbene zu Kultzwecken und Zaubereien; ihre therapeutische Verwendung reicht ebenfalls zeitlich weit zurück. Wie so häufig in der Volksmedizin ist auch das Eisenkraut gegen zahllose Leiden empfohlen. Die Pflanze selbst, ihr Aufguss oder Saft dienten zur Behandlung von Erkrankungen des Magendarmapparates, wurden als wirksam bei Augenkrankheiten, Anämie, Wassersucht, Pleuritis gepriesen, sollten bei Wunden heilend wirken und die Milchsekretion steigern[4]). In Anbetracht dieses vielseitigen medizinischen Gebrauches hat es sehr lange gedauert, bis man sich der chemischen Untersuchung der Droge zuwandte. Mac Farland[5]) hat ein unreines Produkt aus den Wurzeln der Verbena urticaefolia gewonnen, in welchem er ein Glykosid als vorhanden annahm. Auch Power[6]) und Tutin glauben, ein Glykosid in einer Verbenenart nachgewiesen zu haben, waren aber ebenfalls nicht imstande, dasselbe rein zu erhalten. Dagegen hat Bourdier[7]) als erster das kristallinische Glykosid Verbenalin aus der

---

1) Eingesandt der Schriftleitung am 4. Mai 1918.

2) Hager, Handbuch der pharmazeut. Praxis. 1902. Bd. 2. S. 1118.

3) Maisch, Am. Journ. of Pharm. 1874. Bd. 46. S. 104. 1885. Bd. 57. S. 330.

4) Lémery, Traité universel des droges simples. Paris 1714. S. 881.

5) Mac Farland, Am. Journ. of Pharm. 1902. S. 401.

6) Power und Tutin, Arch. d. Pharmazie. 1897. S. 337.

7) Bourdier, Ueber das Verbenalin, das Glykosid der Verbena officinalis L. Arch. d. Pharmazie. 1908. Bd. 246. S. 272.



Verbena officinalis L. dargestellt und gefunden, dass dasselbe zwar in allen Teilen der Pflanze vorhanden ist, die Blütenstände aber die grösste Ausbeute an Substanz ergeben und nicht, wie man nach Analogie anderer Fälle voraussetzen könnte, die Wurzeln und Samen. Bourdier hat die chemischen Eigenschaften des Verbenalins untersucht und einem weiblichen Meerschweinchen von 800 g Gewicht im Verlaufe einer Woche 0,7 g des Glykosids subkutan injiziert, ohne irgendwelche Erscheinungen zu beobachten.

Weil eine Prüfung des Verbenalins auf seine pharmakologischen Eigenschaften bislang nicht stattgefunden hat, erschien mir, in Anbetracht der früheren vielseitigen Verwendung des Eisenkrautes in der Volksmedizin, eine diesbezügliche Untersuchung sehr wünschenswert. Um die zu den Experimenten erforderliche Substanz zu erhalten, habe ich mit einigen Aenderungen nach den Angaben Bourdier's gearbeitet, konnte aber nicht die frischen Blütenstände, sondern nur die Droge der Verbena officinalis L. erhalten. Obwohl beim Trocknen des Krautes 16 pCt. des Verbenalingehaltes verschwinden, habe ich doch eine befriedigende Ausbeute bekommen. Für letztere ist auch das Alter der Droge von Bedeutung; so erklärt es sich, dass aus zwei zu verschiedenen Zeiten bezogenen Mengen des Ausgangsmaterials ein ungleich grosser Substanzgewinn erzielt wurde.

Die Darstellung und chemische Untersuchung des Verbenalins sind in folgender Weise von mir ausgeführt: 5 kg der getrockneten Herba Verbenae, von Caesar und Loretz in Halle bezogen, habe ich zerkleinert und je 400 g der grob gepulverten Droge mit einem Liter 96proz. Alkohols, der etwas Kalziumkarbonat enthielt, 20 Minuten am Rückflusskühler gekocht. Nach der Filtration ist die Droge zum zweiten Male in gleich grossen Mengen mit je 800 ccm 96proz. Alkohols in derselben Weise behandelt. Die alkoholischen Filtrate sind vereinigt, mit etwas Kalziumkarbonat versetzt und der Alkohol im Vakuum abdestilliert. Das erhaltene zähflüssige Extrakt wurde mit $2^1/_2$ l Essigäther in Portionen von je 500 ccm eine Stunde lang am Rückflusskühler gekocht. Die heissfiltrierten Essigätherauszüge wurden vereinigt, nach dem Erkalten noch einmal filtriert und der Essigäther abdestilliert. Es hinterblieb ein dicker Rückstand, der in einem Liter destillierten Wassers bei Zimmertemperatur gelöst, dreimal filtriert und in einer Abdampfschale auf 500 ccm eingeengt wurde. Diese wässrige Lösung ist sodann fünfmal mit je 250 ccm Aether 20 Minuten lang im Scheidetrichter ausgeschüttelt, der sich schliesslich nicht mehr färbende Aether sorgfältig abgetrennt und der klare, wässrige Rückstand bei 60° C zu einem weichen Extrakte eingedampft. Das letztere wurde achtmal mit je 100 ccm Essigäther auskocht und derselbe heiss abfiltriert. Aus den vereinigten Essigätherauszügen kristallisierte das Verbenalin beim Erkalten aus. Die gewonnenen Kristalle wurden durch Umkristallisieren aus Alkohol gereinigt, im Exsikkator getrocknet und in schönem, weissen Zustande erhalten. Die Gesamtausbeute aus den 5 kg Droge betrug 12,2 g Verbenalin. Bourdier gewann aus 1 kg der frischen Pflanze 3—4 g Glykosid. Da mir jedoch kein frisches Material, sondern nur die Droge zur Verfügung



stand, ist die Differenz der Ausbeute auf den durch Enzymwirkung entstehenden Verlust an Glykosid zu erklären.

Die von Zemplén[1]) angegebenen charakteristischen Reaktionen des Verbenalins habe ich mit der von mir gewonnenen Substanz ausgeführt und konnte ebenfalls eine Reduktion der Fehling'schen Lösung und ammonikalischen Silberlösung konstatieren, sowie mit Phenylhydrazin einen amorphen, roten Niederschlag bekommen.

Eine zweite Sendung Droge verarbeitete ich in der gleichen Weise, erhielt jedoch eine an Quantität und Qualität bedeutend geringere Ausbeute. Das gewonnene Material, welches in nachfolgender, aber nicht von Bourdier angegebenen Weise weiterbehandelt wurde, war ein grauweisses, nicht einheitliches Pulver. Es zeigte einen sehr schlechten Schmelzpunkt und enthielt Aschenbestandteile, welche deutlich die Reaktionen des Kaliums zeigten. Die Substanz löste sich völlig in Wasser, teilweise in kaltem Alkohol, aber nicht in Chloroform und Aether. Zur Reinigung des Rohmaterials wurde dasselbe fein gepulvert, mit der dreihundertfachen Menge absoluten Alkohols kalt 24 Stunden unter wiederholtem Umschütteln ausgezogen, der Alkohol abfiltriert und das Filtrat an der Luft verdunstet. Der in Alkohol ungelöst gebliebene Teil, etwa 22 pCt. des Rohmaterials, bestand aus einem braunen Pulver, das Fehling'sche Lösung auch nach längerem Kochen nicht reduzierte und infolgedessen nicht weiter untersucht worden ist. Der nach dem Abdunsten des Alkohols resultierende Rückstand wurde mit der 30fachen Menge absoluten, warmen Alkohols umkristallisiert und die ausgeschiedenen Kristalle abfiltriert. Aus der Mutterlauge schieden sich durch teilweises Eindampfen und nachfolgende Kristallisation weitere Kristalle ab. Das Verfahren wurde so lange wiederholt, als noch Kristalle erhalten werden konnten. Auf diese Weise sind aus dem Rohglykosid (I) 44 pCt. kristallinische Masse gewonnen. Der nach Beendigung der Kristallisation verbleibende Rückstand (34 pCt. des Rohglykosids) stellte eine schwarze Schmiere dar, aus der keine Substanz mehr zu erhalten war. Die gesammelten Kristalle der einzelnen Fraktionen wurden aus der 25fachen Menge absoluten, warmen Alkohols umkristallisiert und die Mutterlauge durch teilweises Eindampfen auf weitere Kristallisation verarbeitet. Die Kristalle schieden sich sehr langsam, meist in kleinen Drusen ab, waren schwach gelb gefärbt (IIa) und nur sehr vereinzelt ganz farblos (II b). Letztere erwiesen sich dem Schmelzpunkte nach als reinste Substanz. Trotz mehrmaligem Umkristallisieren der gefärbten Kristalle, einmal aus Aethylalkohol, ferner aus Methyl- und nachher aus Aethylalkohol gelang es auch unter Zuhilfenahme von Tierkohle nicht, die gleich reine Substanz wie II b zu erzielen.

Das reine Glykosid kristallisiert aus Aethylalkohol in farblosen, kleinen, nadelförmigen Prismen und besitzt einen scharfen Schmelzpunkt von 178° C (unkorrigiert), während die nicht ganz reinen Kristallformen unscharf (174—179° C) und nach vorherigem Sintern schmelzen. Das

1) Zemplén, Darstellung und Nachweis der Glykoside. Abderhalden, Handbuch d. biochemischen Arbeitsmethoden. Bd. 7. S. 786.

Verbenalin löst sich leicht in Wasser; die Lösung reagiert neutral und schmeckt bitter. Das Glykosid reduziert Fehling'sche Lösung in der Kälte nicht, in der Wärme aber nach kurzer Zeit, am schnellsten die nicht ganz reinen Kristallisationen. Weitere Untersuchungen sind wegen Substanzmangels nicht angestellt worden. Die von Bourdier ausgeführten Molekulargewichtsbestimmungen und Elementaranalysen konnten deshalb auch nicht nachgeprüft werden, so dass über die Zusammensetzung des Glykosids vorläufig keine Klarheit herrscht.

Die Giftigkeit des Verbenalins ist an frischgefangenen, männlichen Temporarien gleichen Gewichts ermittelt, welche 24 Stunden lang bei Zimmertemperatur aufbewahrt waren. Alle nachstehenden Versuche sind an je zwei Fröschen unter Einspritzung einer wässrigen Lösung des Glykosids in den Rückenlymphsack ausgeführt.

1. Temporarien von 33 g Gewicht; Verbenalin 0,003 g. — Injektion 12 Uhr vorm.: Geringe Schleimabsonderung.

2. Temporarien von 33 g Gewicht; Verbenalin 0,004 g. — Injektion 11 Uhr 5 Min. vorm. — 12 Uhr vorm.: Erregungszustände und starke Schleimsekretion. — 2. Tag: Tiere wieder ruhig, Nachlassen der Schleimsekretion.

3. Temporarien von 40 g Gewicht; Verbenalin 0,005 g. — Injektion 4 Uhr 10 Min. nachm. — 6 Uhr 15 Min. nachm.: Leichter Stupor, Verlangsamung der Reflexe. — 2. Tag: Gleicher Befund. — 3. Tag: Nachlassen der Erscheinungen; Tiere erholen sich.

4. Temporarien von 40 g Gewicht; Verbenalin 0,01 g. — Injektion 11 Uhr 55 Min. vorm. — 12 Uhr 45 Min. nachm.: Verlangsamte Reaktion. 3 Uhr 45 Min. nachm.: Leichter Stupor, Erscheinungen hören nach drei Tagen auf; Tiere erholen sich.

5. Temporarien von 40 g Gewicht; Verbenalin 0,02 g. — Injektion 10 Uhr 40 Min. vorm. — 3 Uhr 30 Min. nachm.: Tiere bewegungslos, reagieren langsam bei Berührung. 4 Uhr 45 Min. nachm.: Stupor, welcher zwei Tage anhält und am 3. und 4. Tage langsam verschwindet; Tiere erholen sich.

6. Temporarien von 40 g Gewicht; Verbenalin 0,03 g. — Injektion 10 Uhr 30 Min. vorm. — 3 Uhr 30 Min. nachm.: Tiere bewegungslos, reagieren langsam. 4 Uhr 45 Min. nachm.: Stupor, welcher bis zum 4. Tage langsam nachlässt; Tiere erholen sich.

7. Temporarien von 40 g Gewicht; Verbenalin 0,04 g. — Injektion 10 Uhr 20 Min. vorm. — 3 Uhr 30 Min. nachm.: Tiere sitzen auffallend ruhig, reagieren sehr langsam. 4 Uhr 45 Min. nachm.: Starker Stupor. Der Zustand bleibt vier Tage; Tiere erholen sich.

8. Temporarien von 40 g Gewicht; Verbenalin 0,05 g. — Injektion 10 Uhr 15 Min. vorm. — 11 Uhr 50 Min. vorm.: Klonische Krämpfe. 12 Uhr 10 Min. nachm.: Tetanus, Arme gekreuzt. Krämpfe steigern sich bei Berührung. Zustand hält fünf Tage an. Tiere getötet.

9. Temporarien von 40 g Gewicht; Verbenalin 0,1 g. — Injektion 10 Uhr 40 Min. vorm. — 12 Uhr 15 Min. nachm.: Rückenlage. 12 Uhr 45 Min. nachm.: Klonische Krämpfe; 3 Uhr nachm. steigern sich bei Berührung zum heftigsten Tetanus. Zustand hält drei Tage an; am fünften Tage noch Reflexkrämpfe ohne Tetanus. Tiere getötet.

10. Temporarien von 40 g Gewicht; Verbenalin 0,15 g. — Injektion 11 Uhr vorm. — 12 Uhr 50 Min. nachm.: Bewegungs- und Reaktionslosigkeit, welche drei Tage lang anhalten; am vierten und fünften Tage Auftreten von leichten Spontanbewegungen. Tiere getötet.

Die Ergebnisse lassen sich dahin zusammenfassen, dass bei Dosen von 0,09—0,12 mg V. auf 1 g Froschgewicht eine mehr oder weniger starke Schleimabsonderung einsetzt, welche von motorischen Erregungen begleitet ist. Bei 0,125 mg V. auf 1 g Froschgewicht wurde leichter Stupor und Verlangsamung der Reaktion beobachtet, welche bis zum dritten Tage anhielten. Dies Vergiftungsbild blieb bei Erhöhung der Dosis bis 1 mg V. auf 1 g Froschgewicht dasselbe, nur dass die Intensität der Erscheinungen sich steigerte; der Zustand dauerte vier Tage und wurde von den Tieren überstanden. Bei der Dosis von 1,25 mg V. auf 1 g Froschgewicht traten klonische Krämpfe auf, welche sich zum Tetanus entwickelten. Dieser Symptomkomplex blieb fünf Tage bestehen; die Tiere mussten getötet werden. Gleiche Erscheinungen stärkeren Grades wurden von 2,5 mg V. auf 1 g Froschgewicht hervorgerufen. Die höchste Dosis von 3,75 mg V. auf 1 g Froschgewicht verursachte vollkommene Lähmung; erst am vierten Tage traten wieder leichte Spontanbewegungen auf. Die Tiere erholten sich jedoch nicht und sind am fünften Tage getötet. Die Wirkung des Verbenalins beim Frosch gelangt also, abgesehen von einer anfänglichen Hypersekretion der Hautschleimdrüsen, in einer motorischen Erregung zum Ausdruck, welche bei Steigerung der Dosis verschwindet und einer Reaktionsverlangsamung mit Stupor Platz macht. Bei höheren Gaben entwickeln sich klonische und tetanische Krämpfe, während grosse Dosen eine vollständige Lähmung hervorrufen.

Zur Prüfung der hämolytischen Wirkung des Verbenalins wurden 5 ccm Rinderblut zentrifugiert und zweimal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Der Blutkörperchenrückstand ist nach vorsichtiger Absaugung der Waschflüssigkeit mit physiologischer Kochsalzlösung auf 100 ccm aufgefüllt und diese Aufschwemmung benutzt. Je 1 ccm einer 1, 2, 3, 5, 7 und 10 proz. Verbenalinlösung wurde mit je 4 ccm der Blutkörperchen-Aufschwemmung versetzt und gut durchgeschüttelt. Sämtliche Versuche ergaben ein negatives Resultat.

Um den Einfluss des Verbenalins auf Blutdruck und Atmung zu bestimmen, sind bei Kaninchen intravenöse Einspritzungen vorgenommen und die Kurven am Kymographion registriert.

1. Kaninchen, Gewicht 2900 g. Rechte Vena jugularis: Viermalige Injektion von 5 mg, zusammen 0,02 g Verbenalin in wässriger Lösung.

2. Kaninchen, Gewicht 2650 g. Linke Vena jugularis: Injektion neun kleiner Dosen von zusammen 0,8 g Verbenalin in wässriger Lösung.

In allen Fällen blieben Blutdruck und Atmung unverändert.

Die Einwirkung des Glykosids auf die Blutgerinnung ist nach der Hohlperlenkapillarenmethode von Schultz[1][2]) untersucht worden. Die Resultate sind aus den nachstehenden Tabellen ersichtlich.

1) Schultz, Eine neue Methode zur Bestimmung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 12. S. 527.

2) Holste, Ueber das Päoniaalkaloid. Diese Zeitschr. 1916. Bd. 18. S. 11.



Nummer der Versuche	Datum 1916	Zeitintervalle von 1 Minute: I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	Substanzmenge in wässriger Lösung	Zeit nach der ersten Injektion in Minuten
	A. Verbenalin: 0,06 g. — Kaninchen: Gewicht 2300 g.										
1	16. 2.	0	0	0	+	++	++	++	+++	Normalversuch	
2	16. 2.	0	0	+	++	++	++	+++	.	0,06 g	2
3	16. 2.	0	0	++	+++	.	.	.	.	.	22
4	16. 2.	0	0	++	+++	.	.	.	.	.	32
5	16. 2.	0	0	++	+++	.	.	.	.	.	40
6	16. 2.	0	0	+++	.	.	.	.	.	.	51
7	16. 2.	0	0	++	+++	.	.	.	.	.	57
8	16. 2.	0	0	++	++	+++	.	.	.	.	68
9	16. 2.	0	0	++	+++	.	.	.	.	.	78
10	16. 2.	0	0	++	+++	.	.	.	.	.	95
	B. Verbenalin: 0,021 g. — Kaninchen: Gewicht 1550 g.										
1	23. 2.	0	0	0	+	+	++	+++	.	Normalversuch	
2	23. 2.	0	0	0	+	++	++	+++	.	0,001 g	2
3	23. 2.	0	0	0	+	++	++	+++	.	0,01 g	19
4	23. 2.	0	+	+	++	++	+++	.	.	0,01 g	36
5	23. 2.	0	+	++	++	+++	.	.	.	.	42
6	23. 2.	0	+	++	++	++	++	+++	.	.	51
7	23. 2.	0	0	+	++	++	+++	.	.	.	62
8	23. 2.	0	0	0	++	+++	.	.	.	.	89

Nach Füllung der Kapillaren werden die einzelnen Perlen in Zeitintervallen von einer Minute abgebrochen und in mit 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung gefüllten Reagenzgläsern ausgeschüttelt. Mit 0 sind diejenigen Perlen bezeichnet, welche noch vollkommen flüssiges Blut enthalten, während bei einem + bereits feine Gerinnsel vorhanden sind; zwei ++ bestimmen den Zeitpunkt, wo die Hälfte des Inhaltes geronnen ist; drei +++ zeigen vollständige Koagulation an, sodass die Kochsalzlösung auch nach energischem Schütteln sich nicht mehr färbt. Das Verbenalin beschleunigt demnach die Blutgerinnung nicht erheblich, aber doch deutlich nachweisbar.

Mit Hilfe des von mir konstruierten Durchlaufapparates[1]) habe ich das Verbenalin auf eine Gefässwirkung geprüft. Die Versuche sind an Schweinenieren ausgeführt, welche unter den beschriebenen Vorsichtsmassregeln den Tieren entnommen und gehalten wurden. Die nachfolgenden Protokolle erbringen den Beweis, dass das Verbenalin die Nierenkapillaren nicht beeinflusst.

1. Versuch. Schweineniere: 0,03 g Verbenalin : 250 ccm Blutmischung. 1 cm Abszissenlänge = 12 Sek. — 6 Uhr 30 Min. nachm. Anfang, 8 Uhr 20 Min. nachm. Ende. Beobachtungszeit: 1 Stunde 50 Min.

6 Uhr 50 Min. nachm. = 6 Tropfen.
6 „ 56 „ „ = Zusatz von 0,03 g Verbenalin.
7 „ 10 „ „ = 8 Tropfen.
7 „ 52 „ „ = umgeschaltet, unvergiftetes Blut.
8 „ 20 „ „ = 8 Tropfen.

1) Holste, Ueber das Päoniaalkaloid. Diese Zeitschr. 1916. Bd. 18. S. 14.

2. Versuch. Schweineniere: 0,06 g Verbenalin : 250 ccm Blutmischung. 1 cm Abszissenlänge = 10 Sek. — 5 Uhr nachm. Anfang, 7 Uhr 15 Min. nachm. Ende. Beobachtungszeit: 2 Stunden 15 Min.

5 Uhr	48 Min.	nachm.	=	8 Tropfen.
5 „	50 „	„	=	Zusatz von 0,06 g Verbenalin.
6 „	10 „	„	=	10 Tropfen.
6 „	50 „	„	=	umgeschaltet, unvergiftetes Blut.
7 „	05 „	„	=	10 Tropfen.

Im Vergleich mit den geschilderten Ergebnissen erscheinen die auf den Uterus bezüglichen von um so grösserer Bedeutung. Die Wirkung pharmakologischer Agentien am ausgeschnittenen und überlebenden Uterus erstreckt sich auf den Rhythmus und den Tonus desselben. Der erstere wird beeinflusst sowohl in der Schnelligkeit, mit welcher die Wellen aufeinander folgen, wie hinsichtlich seiner durch die Länge der Schreibhebelexkursionen markierten Kontraktionsstärke, während der Tonus eine Steigerung oder Hemmung erfahren kann. Diese Tonusschwankungen gelangen als ansteigender (Tonusvermehrung = Kontraktion), oder absteigender (Tonushemmung = Erschlaffung) Schenkel der Kurve zum Ausdruck. Für das Zustandekommen des Rhythmus- und Tonuseffektes sind, abgesehen von den zu verwendenden Mitteln und ihrer Dosis, zwei Momente von ausschlaggebender Bedeutung, die gewählte Tierart und die anatomische Beschaffenheit des Uterus. Anderenorts[1]) habe ich hervorgehoben, dass mit dem virginalen nicht so gute Resultate zu erzielen sind, wie mit demjenigen nicht tragender Muttertiere, oder unter gewissen Bedingungen mit dem nicht graviden, unabgetrennten Horne einer trächtigen Gebärmutter. Zu meinen Experimenten mit dem Verbenalin habe ich nicht trächtige Meerschweinchen, welche aber geworfen hatten, benutzt und nur vereinzelt mit bestimmter Absicht das nicht gravide Horn eines tragenden Uterus zum Schreiben verwandt. Alle Versuche, von welchen ich nachstehend ausgewählte Protokolle mitteile, sind mit dem Gesamtuterus[1])[2]) ausgeführt und die zu prüfenden Substanzen in wässriger Lösung der Ringer'schen Flüssigkeit zugesetzt. Zur Erläuterung der auf photographischem Wege hergestellten Abbildungen und ihrer Beschreibung bemerke ich, dass die Aufzeichnung der rhythmischen Bewegungen als gesägte Linie mit mehr oder weniger steilen Zacken erscheint und von mir als Rhythmuskurve (R-K) bezeichnet ist. Die graphische Darstellung der Tonusschwankungen dagegen wird durch die grossen Wellen mit ihren auf- und absteigenden Schenkeln wiedergegeben und soll Tonuskurve (T-K) genannt werden.

I. Versuche mit dem Rohglykosid.

1. Versuch vom 7. 3. 1916. (Tafel XXVIII, Kurve 1.) Uterus in toto, nicht trächtiges Muttertier. Zweimal 0,01 g und einmal 0,05 g, zusammen

1) Holste, Neue Methoden zur Untersuchung überlebender Organe. Jenaische Zeitschr. f. Naturwissenschaft. 1916. Bd. 54. S. 22.

2) Holste, Ueber das Paeonia-Alkaloid. Diese Zeitschr. 1916. Bd. 18. S. 6 und 20.



0,07 g Verbenalin : 80 ccm Ringerlösung. 9 Uhr 45 Min. vorm. Anfang, 8. 3. 1916 7 Uhr 10 Min. nachm. Ende. Beobachtungszeit: 33 Std. 25 Min.

Spontanbewegungen: R-K Exkursionen des Schreibhebels (gekürzt = Exk.) von 1—3 mm, T-K 8—9,8 cm über der Abszisse. Erster Zusatz (75 Min.) von 0,01 g V. R-K Exk. bis zu 1 cm, T-K Schwankungen von 3,4—10,9 cm über der Abszisse. Bei 220 Min. T-K 17 cm, bei 246 Min. höher als 18 cm — die Breite des Papierstreifens am Kymographion —, so dass der Hebel oben und unten die Schreibfläche verlässt. Von 332 Min. bis 409 Min. T-K Schwankungen zwischen 10,5 und 16,3 cm. Von 490 Min. bis 667 Min. T-K schnell aufeinanderfolgende, steile Kurven bis zu 17 cm Länge, bei denen die obere Spitze die Schreibfläche überragt. Zweiter Zusatz (1540 Min.) von 0,01 g V. T-K bis zu 13,6 cm Höhe. Dritter Zusatz (1821 Min.) von 0,05 g V. R-K Exk. 1—3 mm, T-K 7—5,3 cm über der Abszisse, sinkt langsam ab. 1995 Min. Stillstand.

2. Versuch vom 9. 3. 1916. (Tafel XXVIII, Kurve 2.) Uterus in toto, nicht trächtiges Muttertier. 0,01 g Verbenalin : 80 ccm Ringerlösung. 10 Uhr vorm. Anfang, 6 Uhr 45 Min. nachm. Ende. Beobachtungszeit: 8 Std. 45 Min.

Spontanbewegungen: R-K Exk. bis zu 1,2 cm. T-K 3,7—7,8 cm über der Abszisse. Zusatz (60 Min.) von 0,01 g V. T-K Erhebung auf 9,4 cm, bei 117 Min. 11 cm, bei 238 Min. 13,3 cm mit Schwankungen bis 6,5 cm. Bei 315 Min. schnell aufeinanderfolgende, steile Kurven 11,5—14,2 cm über der Abszisse, von 4,8—11,4 cm Länge.

3. Versuch vom 14. 3. 1916. Uterus in toto, rechtes Horn gravid, linkes Horn nicht gravid, schreibt. 0,01 g Verbenalin : 80 ccm Ringerlösung. 10 Uhr vorm. Anfang, 5 Uhr 18 Min. nachm. Ende. Beobachtungszeit: 7 Std. 18 Min.

Spontanbewegungen: R-K Exk. bis zu 1,5 cm. T-K 4,5—10,8 cm über der Abszisse. Zusatz (60 Min.) von 0,01 g V. T-K Erhebung bis zu 12 cm; schnell aufeinanderfolgende, steile Kurven bis zu 4,5 cm Länge.

II. Versuche mit der gereinigten Substanz.

a) Gelblich gefärbte Kristalle.

Versuch vom 17. 1. 1917. (Tafel XXVIII, Kurve 3.) Uterus in toto, nicht trächtiges Muttertier. 0,005 g Verbenalin : 70 ccm Ringerlösung. 10 Uhr 30 Min. vorm. Anfang, 5 Uhr 30 Min. nachm. Ende. Beobachtungszeit: 7 Std.

Spontanbewegungen: R-K Exk. 1—2 mm. T-K maximal 7,8 cm über der Abszisse. Zusatz (60 Min.) von 0,005 g V. T-K steile Kurven bis zu 9 cm Länge.

b) Farblose Kristalle.

Versuch vom 24. 1. 1917. (Tafel XXIX, Kurve 4.) Uterus in toto, nicht trächtiges Muttertier. Zweimal 0,005 g Verbenalin : 70 ccm Ringerlösung. 10 Uhr vorm. Anfang, 7 Uhr 55 Min. nachm. Ende. Beobachtungszeit: 9 Std. 55 Min.

Spontanbewegungen: R-K Exk. 1—2 mm. T-K maximal 11,2 cm über der Abszisse. Erster Zusatz (155 Min.) von 0,005 g V. T-K Kurven bis maximal 12,8 cm. Nachlassen des Tonus. Schwankungen (335 Min.) von minimal 2,5 cm. Zweiter Zusatz (360 Min.) von 0,005 g V. Wiederbeginn der steilen Kurven bis maximal 17 cm Länge.



Das Verbenalin beeinflusst also die Uterusmuskulatur in dem Sinne einer Kontraktionssteigerung, indem es die Spontanbewegungen verstärkt und den Tonus des Gesamtorgans erhöht; die steilen Kurven bringen unter der Einwirkung des Glykosids entstehende wehenartige Zusammenziehungen zum Ausdruck. Dass diese Erscheinungen nicht durch die im Rohglykosid vorhandenen Verunreinigungen bedingt werden, beweist das positive Ergebnis, welches mit der chemisch reinsten Substanz (IIb) erhalten wurde. Von dieser genügt die Hälfte (5 mg) der Dosis des Rohglykosids (1 cg), um maximale Kontraktionen zu verursachen. Die spezifische Uteruswirkung des Verbenalins ist aus dem letzten Protokoll besonders deutlich ersichtlich, indem nach dem erheblichen Nachlassen des Tonus auf Zusatz derselben kleinen Gabe von 5 mg die gleichen, steilen Kurven wieder einsetzen. In Anbetracht dieses guten Effektes lag es nahe, festzustellen, wie sich der Wirkungswert des Verbenalins zu demjenigen anderer Uterusmittel verhält. Um diese Frage beantworten zu können, habe ich vergleichende Untersuchungen mit den beiden Hypophysis-Optonen und dem Tonosin vorgenommen, welche mir von der Firma E. Merck-Darmstadt, bzw. den Farbenfabriken vorm. Friedr. Bayer & Co.-Leverkusen in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt sind.

I. Versuche mit Hypophysis-Optonen.

Der hintere, infundibuläre Teil der Hypophyse und ihres Stieles wird Neurohypophyse genannt, weil er aus nervösem Fasergewebe besteht, während der grössere Vorderlappen aus gewundenen Schläuchen, ähnlich denen der Marksubstanz der Nebenniere gebildet und als Adenohypophyse bezeichnet wird. Die im Handel befindlichen Hypophysenpräparate sind aus der hinteren Abteilung hergestellt und entweder Extrakte, wie das Pituglandol, Glanduitrin und Pituitrin, oder eine sterile Lösung der Fühner'schen wirksamen Basen (Hypophysin). Ihr Einfluss erstreckt sich auf Organe mit glatter Muskulatur, insbesondere den Uterus und kommt sowohl direkt, wie auf nervösem Wege zustande. Abderhalden[1]) hat durch kombinierte, künstliche Verdauung die Substanz von Organen mit innerer Sekretion weitgehend abgebaut. Die spezifisch wirksamen, physiologischen Drüsenstoffe leisten den Fermenten Widerstand, sind in den Endprodukten enthalten und werden durch das neue Verfahren einer Isolierung näher gebracht. Solche durch Abbau der Organsubstanz bis zum Verschwinden der Biuretreaktion gewonnenen Präparate werden Optone genannt, sind vollkommen wasserlöslich, in dieser Form sterilisierbar und rufen bei Injektion keine anaphylaktischen Erscheinungen hervor. Als erstes ist das Corpus luteum-Opton von Lindemann[2]) klinisch erprobt. Es war deshalb von grossem Interesse, auch die Hypophysis-Optone auf ihre Uteruswirkung zu untersuchen.

1) E. Abderhalden, Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung. I. Mitteilung. Verbindungen, die einen Einfluss auf die Entwicklung und den Zustand bestimmter Gewebe ausüben. Arch. f. d. ges. Physiol. 1915. Bd. 162. S. 99.

2) W. Lindemann, Zur Physiologie des Corpus luteum. Zentralbl. f. Gynäkol. 1916. Nr. 30. S. 593.



1. Opton des Hinterlappens.

Versuch vom 28. 6. 1916. (Tafel XXIX, Kurve 5.) Uterus in toto, nicht trächtiges Muttertier. 0,01 g Hypophysis-Opton : 60 ccm Ringerlösung. 10 Uhr vorm. Anfang, 5 Uhr 35 Min. nachm. Ende. Beobachtungszeit: 7 Std. 35 Min.

Spontanbewegungen: R-K Exk. 1—5 mm. T-K 7,6—9,6 cm über der Abszisse. Zusatz (85 Min.) von 0,01 g H-O (= 1 ccm Lösung). R-K Exk. maximal 2,4 cm. T-K minimal Abszissenhöhe, maximal 8,8 cm über der Normallinie.

2. Opton des Vorderlappens.

Versuch vom 28. 7. 1916. (Tafel XXIX, Kurve 6.) Uterus in toto, nicht trächtiges Muttertier. Einmal 1 mg und zweimal 2 mg, zusammen 0,005 g Hypophysis-Opton : 60 ccm Ringerlösung. 10 Uhr 30 Min. vorm. Anfang, 6 Uhr nachm. Ende. Beobachtungszeit: 7 Std. 30 Min.

Spontanbewegungen: R-K Exk. 1—3 mm. T-K maximal 9,2 cm über der Abszisse. Erster Zusatz (35 Min.) von 1 mg H-O (= 0,1 ccm Lösung), ohne Wirkung. Zweiter Zusatz (80 Min.) von 2 mg H-O (= 0,2 ccm Lösung). R-K Exk. bis zu 2,3 cm. T-K maximal 8,8 cm über der Abszisse. Dritter Zusatz (245 Min.) von 2 mg H-O (= 0,2 ccm Lösung). R-K Exk. maximal 4,6 cm. T-K 3 mm bis 8,5 cm über der Normallinie.

II. Versuche mit Tenosin.

Tenosin ist die sterile, wässrige Lösung der synthetisch hergestellten aktiven Amine des Secale cornutum, des p-Oxyphenylaethylamin (Tyramin) mit Zusatz von β-Imidazylaethylamin (Histamin).

Versuch vom 7. 12. 1916. (Tafel XXIX, Kurve 7.) Uterus in toto, linkes Horn gravid, rechtes Horn nicht gravid, schreibt. Einmal 0,5 ccm und zweimal 0,25 ccm, zusammen 1 ccm Tenosin : 70 ccm Ringerlösung. 10 Uhr vorm. Anfang, 5 Uhr 30 Min. nachm. Ende. Beobachtungszeit: 7 Std. 30 Min.

Spontanbewegungen: R-K Exk. 1 mm bis 1 cm. T-K 1,4—9,6 cm über der Abszisse. Erster Zusatz (45 Min.) von 0,5 ccm T. R-K Exk. maximal 3,9 cm. T-K Schwankungen von 4 mm bis 13 cm über der Abszisse. Zweiter Zusatz (255 Min.) von 0,25 ccm T. R-K Exk. maximal 5,1 cm. T-K Schwankungen von der Abszissenhöhe bis 12,1 cm über dieselbe. Dritter Zusatz (350 Min.) von 0,25 ccm T. R-K Exk. maximal 4,3 cm. T-K Schwankungen von der Abszissenhöhe bis 15,2 cm über dieselbe. Nach dem zweiten Zusatze beginnen steile Kurven, welche nach dem dritten Zusatze unter Bewahrung ihres Charakters grösser werden.

Das Verbenalin und die zum Vergleich herangezogenen Hypophysis-Optone, sowie das Tenosin besitzen in übereinstimmender Weise eine charakteristische Uteruswirkung. Da aber äquivalente Substanzmengen sich nicht feststellen lassen, kann die Beurteilung der Wirkungsstärke nur schätzungsweise erfolgen. In den mitgeteilten Protokollen schwankt die untersuchte Dosis des Verbenalins und der Hypophysis-Optone zwischen 0,005 g und 0,01 g, während vom Tenosin 1 ccm der im Handel befindlichen Lösung geprüft worden ist. Diese Gaben erwiesen sich bislang am geeignetsten zur Vornahme von Experimenten mit dem überlebenden Uterus. Von besonderem Interesse ist die Tatsache, dass nicht nur das



Hypophysis-Opton des Hinterlappens, sondern auch dasjenige des Vorderlappens eine Verstärkung der rhythmischen Bewegungen und eine Tonuserhöhung verursacht, und zwar beides in ausgesprochener Weise. Das Tenosin hat sich sehr wirksam gezeigt. Die beigefügte Kurve lässt eine energische Beeinflussung des Rhythmus und Tonus erkennen, bringt also die periodisch auftretenden, kräftigen Uteruskontraktionen deutlich zum Ausdruck. Das Verbenalin steht den beiden Vergleichsobjekten mindestens ebenbürtig zur Seite, wenn es sie in seinem Effekt nicht übertrifft. Die Annahme seiner Ueberlegenheit kann in doppelter Beziehung begründet werden, einmal durch die Grösse der Tonusschwankungen, welche energische, wehenartige Zusammenziehungen des Gesamtorgans zur Voraussetzung haben, und zweitens durch die lange Dauer dieser maximalen Kontraktionssteigerung. Der Versuch einer klinischen Prüfung des Verbenalins erscheint deshalb empfehlenswert, weil, abgesehen von dieser starken Uteruswirkung und der Eigenschaft die Blutgerinnung zu beschleunigen, der Umstand wichtig ist, dass es sich um einen kristallinischen Körper handelt, von dem nur kleine Mengen therapeutisch erforderlich sein dürften.



XXVIII.

Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik, Berlin.

Innere Sekretion und Gesamtstoffumsatz des wachsenden Organismus.

Versuche aus dem Jahre 1914.

Erste Mitteilung.

Von

Prof. Dr. **Rahel Hirsch** und Dr. **Ernst Blumenfeldt,**
Assistenten der Klinik.

Unter dem Stoffwechsel des gesunden Organismus versteht man den Umsatz zugeführter Nahrung zur Erhaltung des Körperbestandes. Ein absolutes Normalmass für alle Gesunden aufzustellen, die Schwellenwertsgrenze für das Minimum an Nahrung zur Erhaltung des Körpergleichgewichts zu fixieren, ist unmöglich. Abgesehen von den Verschiedenheiten des Nahrungsbedürfnisses zwischen dem arbeitenden und ruhenden Menschen, abgesehen von Gewohnheiten durch die Erziehung, durch das Milieu, durch die Umwelt, ist in Betracht zu ziehen als Hauptfaktor der innere Regulationsmechanismus, der für den Verbrauch massgebend ist.

Ein solcher Regulationsmechanismus, den Physiker und Chemiker, die sich mit biologischen Problemen beschäftigen, immer noch viel zu wenig berücksichtigen, sind die endokrinen Drüsen. Es ist das Verdienst der Klinik der Physiologie auf diesem Gebiet als Wegweiser gedient zu haben. Erst die letzten zwei Dezennien haben unsere Kenntnis dieser Dinge wesentlich gefördert.

Es ist das Hauptverdienst von Kraus auf die Bedeutung der Drüsen mit innerer Sekretion, auf die Korrelation dieser Drüsen untereinander in ihren Funktionen hingewiesen zu haben. So ist es z. B. Kraus gewesen, der bereits vor 15 Jahren betont hat, dass das Wesen des Morbus Basedowii niemals ergründet werde, so lange man darin lediglich den Ausdruck isolierter Schilddrüsenerkrankung erblicke. So hat Kraus stets hervorgehoben, dass die Geschlechtsdrüsen nicht nur generative Bedeutung haben, sondern Regulationsmechanismen verschiedener Art darstellen.

Die Erfahrung am Krankenbett musste den biologischen Kliniker auf die Bedeutung der Funktion der Drüsen mit innerer Sekretion hinweisen, insbesondere auf deren Korrelation. Krankheiten wie der Morbus Basedowii, das Myxödem, die Dystrophia adiposo-genitalis sind der Ausdruck grandioser pathologischer Phänomene mit dem Gepräge bestimmter endokriner Drüsen.



Zahlreiche Stoffwechseluntersuchungen liegen vor vom Morbus Basedowii, ebenso, wenn auch weniger an Zahl, vom Myxödem. Die Bedeutung der Dystrophia adiposo-genitalis in ihrer Beziehung und in ihrem Abhängigkeitsverhältnis zur Hypophysis ist noch jungen Datums und wenig nach der Stoffwechselrichtung untersucht.

Zahlreiche experimentelle Studien liegen vor bei Menschen und Tier, Hund, Kaninchen, über den Einfluss verschiedener Extrakte von Drüsen mit innerer Sekretion auf den Stoffumsatz, speziell sind es auch hier die Versuche über die Wirkung der Glandula thyreoidea, die im Vordergrund stehen[1]).

Da fast alle vorliegenden Versuche sich auf den erwachsenen Organismus beziehen, klinische Beobachtungen aber darauf hinweisen, dass der wachsende Organismus sich davon abweichend verhalte, schien es wünschenswert, Produkte innerer Sekretion auf den Stoffumsatz des wachsenden Tieres zu prüfen.

Eigene Versuche.

Die nachstehenden experimentellen Studien sind im Sommersemester 1914 gemacht worden. Zum Versuche dienten zwei junge, wenige Wochen alte Hunde desselben Wurfes: ein junger Hund von 2740 g, eine junge Hündin von 2990 g. Die Studien erstreckten sich von Anfang Mai 1914 bis zu Kriegsausbruch bei dem einen Tiere, das andere starb Ende Juni an der Staupe.

Versuchsanordnung.

Beide Tiere erhielten morgens stets zu derselben Zeit 500 ccm Milch, die nach Massgabe der wiederholt vorgenommenen Stickstoffprüfung und der stets täglich vorgenommenen aräometrischen Prüfung gleichmässige Zusammensetzung ergab.

Urin und Kot wurden in Perioden von je 7 Tagen unter Toluol und Chloroform gesammelt und darin der Stickstoffgehalt nach Kjeldahl bestimmt. Die Tiere wurden täglich zu derselben Zeit nach der Nahrungsaufnahme gewogen.

Da es sich um wachsende Tiere handelte, wurden die Tiere auch gemessen, leider sind diese Zahlen bei Kriegsbeginn verloren gegangen.

Nach einer Vorperiode von einem Monat wurde den beiden Tieren je 7 Tage lang subkutan injiziert:

1. Thymin (Poehl) täglich 2 ccm subkutan.
2. Thyreoidin (Poehl) täglich 2 ccm subkutan.
3. Thymin und Thyreoidin täglich je 1 ccm subkutan.
4. Spermin (Poehl) täglich 2 ccm subkutan.
5. Pituitrin (Hoffmann-La Roche) täglich 2 ccm.
6. Biovar (Poehl) täglich 2 ccm.

---

1) Rahel Hirsch, Innere Sekretion. Oppenheimer's Handb. der Biochemie. 1909. 3. Bd. Erste Hälfte.

Anmerkung: Die vorliegenden Versuche sind durchgeführt worden vor der der Publikation von Benno Romeis, Experim. Unters. über die Wirkung innersekr. Organe. II. Einfluss von Thyreoidea- und Thymusfütterung auf das Wachstum, die Entwicklung und die Regeneration von Anurenlarven. Arch. f. Entwicklungsmechanik der Organismen. Bd. 40. S. 571. Bd. 41.

Abderhalden, Studien über die von einzelnen Organen hervorgebrachten Substanzen mit spezifischer Wirkung. Pflüger's Arch. 1915. Bd. 162. S. 99.



Ein Kontrolltier vom gleichen Wurf, das daneben in gleicher Weise ohne Injektionen beobachtet werden sollte, ging bald zu Beginn der Versuche zugrunde.

Festgestellt wurde bei diesen Versuchen:

1. Das Körpergewicht täglich.
2. Stickstoffgehalt im Urin und Fäzes in Perioden von 7 Tagen.
3. Die Wärmeproduktion durch direkte Kalorimetrie[1]): In jeder Periode Versuche von 2 Tagen.
4. Sauerstoffaufnahme } in jeder Periode von je 7 Tagen
5. Kohlensäureausscheidung } je 2 Versuche.

I. Das Körpergewicht unter dem Einfluss der verschiedenen Produkte innerer Sekretion.

Tabelle I.

Junger Hund. Körpergewicht 2740 g.

Datum 1914	Gewicht g	Nahrungszufuhr	Besondere Bemerkungen.
7. Mai	2740		
8. „	2800		
9. „	2850		
10. „	2890		
11. „	2930		
12. „	2940		
13. „	2970		
14. „	3000		
15. „	3040		
16. „	3060		
17. „	3100		
18. „	3130		
19. „	3150		
20. „	3150		
21. „	3150		
22. „	3250		
23. „	3150		
24. „	3150		
25. „	3160	500 ccm Milch	
26. „	3160	(= 325 Kal.)	
27. „	3200		
28. „	3190		
29. „	3220		
30. „	3250		
31. „	3170		
1. Juni	3170		
2. „	3200		
3. „	3200		
4. „	3170		
5. „	3170		
6. „	3170		
7. „	3150		
8. „	3160		Thymin (Poehl) 2 ccm subkutan.
9. „	3160		desgl.
10. „	3170		desgl.
11. „	3100		desgl.
12. „	3070		desgl.
13. „	3000		desgl.
14. „	3100		desgl.

1) Apparatur: Rahel Hirsch, Fieber und Chininwirkung im Fieber. Zeitschrift f. exp. Path. u. Ther. 1913. Bd. 13. Neubau der II. med. Universitätsklinik.



Datum 1914	Gewicht g	Nahrungszufuhr	Besondere Bemerkungen.
15. Juni	3150	500 ccm Milch (= 325 Kal.)	Thyreoidin (Poehl) 2 ccm subkutan.
16. „	3150		desgl.
17. „	3170		desgl.
18. „	3190		desgl.
19. „	3170		desgl.
20. „	3240		desgl.
21. „	3250		desgl.
22. „	3290		Thymin + Thyreoidin 1 ccm subkutan.
23. „	3280		desgl.
24. „	3290		desgl.
25. „	3290		desgl.
26. „	3290		desgl.
27. „	3260		desgl.
28. „	3300		
29. „	3300		Spermin (Poehl) 2 ccm
30. „	3290		desgl.
1. Juli	3300		desgl.
2. „	3400		desgl.
3. „	3350		desgl.
4. „	3250		desgl.
6. „	3250		desgl.
7. „	3250		desgl.
8. „	3340		desgl.
9. „	3310		Pituitrin Hoffmann-La Roche.
10. „	3280		
11. „	3350		
12. „	3350		
13. „	3350		
14. „	3300		
15. „	3350		
16. „	3450		
29. „	3240		Biovar (Poehl) vom 18. Juli bis 30. Juli 2 ccm (gewogen nur an den kalorimetrischen Versuchstagen).
30. „	3220		

Junger Hund. In der Vorperiode von 1 Monat nahm das Körpergewicht des jungen Hundes um 420 g, das der jungen Hündin nur um 200 g zu. Die letztere geringere Körpergewichtszunahme ist wohl auf die Erkrankung an Staupe zu beziehen, an der das Tier wohl schon zu Beginn der Versuche litt.

Thymin-Einfluss (Junger Hund): Unter dem Einfluss der Thymin-Woche sank das Körpergewicht um 60 g.

Thyreoidin: 2 ccm Thyreoidin subkutan täglich eine Woche lang injiziert, bewirkten einen Körpergewichtsanstieg um 100 g (+).

Thymin + Thyreoidin: Thymin + Thyreoidin je 1 ccm täglich eine Woche lang subkutan injiziert, brachten einen Zuwachs von 10 g (+).

Spermin: 2 ccm Spermin hatten eine Körpergewichtszunahme zur Folge von 40 g.

Pituitrin: Pituitrin täglich injiziert in Mengen von je 2 ccm bewirkten Körpergewichtszunahme um 40 g (+).

Biovar: Unter Biovar, dem Eierstockspräparat, sank das Körpergewicht rapide. — (Biovar wurde injiziert vom 18. Juli bis 30. Juli täglich 2 ccm; gewogen nur an den kalorimetrischen Versuchstagen.)



Tabelle II.

Junge Hündin. Körpergewicht 2990 g.

Datum 1914	Gewicht g	Nahrungszufuhr	Besondere Bemerkungen	Körpertemperatur
7. Mai	2990			
8. „	2960	500 ccm Milch (= 325 Kal.)		
9. „	3010			
10. „	3030			
11. „	3060			
12. „	3070			
13. „	3080			
14. „	3050			
15. „	3040			
16. „	?			
17. „	3130			
18. „	3080			
19. „	3090			
20. „	3100			
21. „	3130			
23. „	3110			
24. „	3160			
25. „	3140			
26. „	3170			
27. „	3150			
28. „	3160			
29. „	3190			
30. „	3050			
1. Juni	3070			
2. „	3110			
3. „	3170			
4. „	3190			
5. „	3200			
6. „	3150			
7. „	3150			
8. „	3190		2 ccm Thymin (Poehl) subkutan.	
9. „	3180			
10. „	3190		desgl.	
11. „	3170		desgl.	
12. „	3160		desgl.	
13. „	3170		desgl.	
14. „	3160		desgl.	
15. „	3220		desgl.	
16. „	3190		Thyreoidin + 2 ccm (Poehl)	Fieber! Staupe! vom 4. Juni
17. „	3190			
18. „	3220		desgl.	
19. „	3220		desgl.	40,5°
20. „	3250		desgl.	40,5°
21. „	3220		desgl.	40,8°
22. „	3170		Thyreoidin + Thymin je 1 ccm subkutan.	
23. „	3170			40,9°
24. „	3170		desgl.	40,9°
25. „	3170		desgl.	40,8°
26. „	3150		desgl.	40,7°
27. „	3180		desgl.	40,6°
28. „	3110		desgl.	40,9°
29. „	2850		Spermin (Poehl) 2 ccm	41,0°
30. „	2670		Exitus!	41,5°

Körpergewichtsverhältnisse der jungen Hündin.

Thymin: 2 ccm täglich subkutan 1 Woche lang injiziert, bewirkten Körpergewichtszunahme von 30 g (+).

Thyreoidin: Fieber! Stets über 40° (Staupe). Nach täglichen Injektionen von 2 ccm Thyreoidin subkutan blieb das Körpergewicht konstant 2 Tage lang. Dann stieg das Körpergewicht um 30 g an, d. h. von 3190 auf 3220 g, und hielt sich auf diesem Körpergewicht, abgesehen von einem Anstieg um weitere 30 g (+) an einem Tage, 4 Tage lang konstant.

Thyreoidin + Thymin: Fieberwoche (40,7°—40,9°). Nach Injektion von je 1 ccm Thymin + Thyreoidin blieb 4 Tage lang trotz des Fiebers das Körpergewicht auf 3170 stehen und sank erst nach vorübergehendem Anstieg ab (— 60).

Zwei Tage darauf Exitus.

Das Bemerkenswerte der Tabelle I des gesunden Tieres liegt in dem Körpergewichtszuwachs des Tieres in der Thyreoidin-Woche um 100 g!

Diese Tatsache, dass der wachsende Organismus sich unter Schilddrüsenzufuhr anders verhält, als der erwachsene es zu tun pflegt, entspricht der Erfahrung von Thyreoidinzufuhr bei Kindern.

So hat z. B. Gregor[1]) gefunden, dass selbst dauernde Verfütterung grosser Mengen frischer Schilddrüsen bis zu 82 g (55 Tabletten) bei Kindern keinerlei Beeinflussung des Allgemeinbefindens in bezug auf Körpergewicht, Respiration, Puls usw. erkennen liess. Aehnliche Beobachtungen sind gemacht worden von Becker[2]), desgleichen von Czerny[3]), und Orgler[4]).

Diese Beobachtung, dass Kinder längerdauernde Schilddrüsendarreichung in grösserer Menge so ungleich besser als Erwachsene vertragen, ist es gewesen, die Rahel Hirsch[5]) zu der Annahme geführt hat, in in der Thymusdrüse das Schutzorgan gegen die Thyreoidinintoxikation zu sehen. Dieser Gedankengang ist auch der Ausgangspunkt gewesen, die Extraktprodukte verschiedener endokriner Drüsen in ihrer Wirkung auf den Stoffumsatz des wachsenden Tieres zu prüfen.

Von grossem Interesse ist auch, dass unter dem Einfluss des Eierstockpräparates das Körpergewicht sofort rapide fiel. Diese letzteren Versuche wurden abgebrochen mit Beginn des Krieges.

Die Tabelle II lehrt durch die Komplikation der fieberhaften Erkrankung des jungen Tieres, dass trotz des Fieberzustandes unter Thyreoidinwirkung das Körpergewicht sich konstant hielt.

Bei beiden Tieren, dem gesunden und dem Fiebertiere ist die Bilanz bei der Kombination von Thymin mit Thyreoidin im Verhältnis zur Thyreoidinwirkung allein ungünstiger.

---

1) Gregor, Monatsschr. f. Kinderh. 1902. I.

2) Becker, Beiträge zur Thyreoidinwirkung. Deutsche med. Wochenschr. 1895. Nr. 37. S. 600.

3) Czerny, zit. nach Orgler.

4) Orgler, Ueber den Einfluss von Schilddrüsendarreichung auf den Stickstoffwechsel von Kindern. Zeitschr. f. exp. Path. 1908. V. Heft I. 1.

5) Rahel Hirsch, Thymin und seine Wirkung in der Behandlung des Morbus Basedowii usw. Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 44.



Tabelle III.

Junger Hund. Körpergewicht 2740 g. Stickstoffbilanz.
Durchschnittswerte von einer Woche pro die berechnet.

Datum	Zufuhr g	N-Ausscheidung Urin + Kot g	N-Ansatz g	
7. Mai bis 13. Mai	2,31	1,488	+ 0,822	
13. Mai bis 20. Mai	2,31	1,485	+ 0,825	
20. Mai bis 27. Mai	2,31	1,866	+ 0,444	
27. Mai bis 3. Juni	2,31	1,79	+ 0,52	
3. Juni bis 10. Juni	2,31	1,66	+ 0,65	Vom 8. Juni bis 15. Juni täglich 2 ccm Thymin-Poehl subkutan.
17. Juni	2,31	1,33	+ 0,98	Vom 15. Juni bis 22. Juni täglich 2 ccm Thyreoidin-Poehl subkutan.
24. Juni bis 1. Juli	2,31	1,6	+ 0,71	Vom 22. Juni bis 29. Juni täglich Thymin + Thyreoidin je 1 ccm subkutan.
1. Juli bis 7. Juli	2,31	1,55	+ 0,76	Vom 29. Juni bis 5. Juli Spermin-Poehl täglich 2 ccm.
7. Juli bis 15. Juli	2,31	1,59	+ 0,72	Vom 5. Juli bis 12. Juli täglich 2 ccm Pituitrin Hoffmann-La Roche.

Tabelle IV.

Junge Hündin. Körpergewicht 2990 g. Stickstoffbilanz.
Durchschnittswerte von einer Woche pro die berechnet.

Datum	N-Zufuhr g	N-Ausscheidung Urin + Kot g	N-Ansatz g	
7. Mai bis 13. Mai	2,31	1,53	+ 0,78	
13. Mai bis 20. Mai	2,31	1,56	+ 0,75	
20. Mai bis 27. Mai	2,31	1,43	+ 0,88	
27. Mai bis 3. Juni	2,31	1,79	+ 0,52	
3. Juni bis 10. Juni	2,31	1,66	+ 0,65	
10. Juni bis 17. Juni	2,31	1,55	+ 0,76	Vom 8. Juni bis 15. Juni täglich 2 ccm Thymin-Poehl subkutan.
Fieber.		Fieberperioden.		
17. Juni bis 24. Juni	2,31	1,33	+ 0,98	Vom 15. Juni bis 22. Juni täglich 2 ccm Thyreoidin-Poehl. Vom 18. Juni an Fieber.
24. Juni bis 1. Juli	2,31	1,6	+ 0,71	Vom 22. Juni bis 29. Juni täglich Thymin + Thyreoidin je 1 ccm. Exitus an Staupe! am 1. Juli 1914.



II. Stickstoffbilanz des jungen Hundes und der jungen Hündin (siehe nebenstehende Tabellen III und IV).

Auch hier zeigt sich als wesentliches Ergebnis der verschiedenen Injektionen, dass der stärkste Stickstoffansatz während der Dauer aller Perioden vom 7. Mai bis 15. Juli 1914 in die Thyreoidin-Woche fällt. Das Gleiche zeigt auch instruktiver Weise der Fieberhund. Thyreoidin erwies sich mithin bei diesem Fieberhunde ähnlich wirksam wie Chinin[1]) bei fiebernden Hunden.

Direkte kalorimetrische Messungen.

Die direkte Kalorimetrie wurde bei beiden Tieren während jeder Periode an je 2 Tagen ausgeführt. Aus äusseren Gründen war die Durchführung des wünschenswerten 24-Stunden-Versuches unmöglich. Wir mussten uns mit 12stündigen Versuchen begnügen. Da es sich bei den vorliegenden Versuchen nur um Vergleichswerte des verschiedenen Injektionsmaterials bei sonst absolut gleichen Bedingungen handelt, ist die Versuchsdauer völlig ausreichend. Wir geben die Werte für 12! Stunden, so wie wir sie gefunden haben, wieder, ohne sie auf die 24stündige Menge umzurechnen, was nicht zulässig ist, daher müssen wir auch auf 24stündige Kalorienbilanz verzichten.

Desgleichen verzichten wir auf die Oberflächenberechnung, da es sich um wachsende Organismen handelt, und weil, wie Rubner[2]) betont, es bei geringen Variationen des Körpergewichts ganz ohne Belang ist, „ob man die Oberfläche oder die Gewichtseinheit als Mass benutzt“, zumal, „wo es sich um Gewichtsänderungen und Variationen des Ernährungszustandes eines Tieres handelt“.

Tabelle V.

Direkte Kalorimetrie. Kalorienproduktion in 12 Stunden.

Junger Hund.

Datum	Kal.	
19. Mai	146,52 Kal.	
20. „	97,18 „	
8. Juni	126,28 „	2 ccm Thymin subkutan.
9. „	147,26 „	2 „ Thymin subkutan.
20. „	117,34 „	2 „ Thyreoidin.
22. „	95,98 „	2 „ Thyreoidin.
23. „	94,14 „	Thymin + Thyreoidin je 1 ccm subkutan.
1. Juli	130,81 „	Thymin + Thyreoidin je 1 „ subkutan.
8. „	102,35 „	Spermin 2 ccm subkutan.
9. „	105,48 „	Spermin 2 ccm subkutan.
15. „	147,33 „	Biovar (Poehl) 2 ccm.
30. „	210,49 „	Biovar (Poehl) 2 „

Direkte Kalorimetrie beim jungen Hund pro kg und Stunde.

In den Vorversuchen schwankte die Wärmeproduktion pro kg und Stunde berechnet zwischen 3,3 und 3,8 Kalorien. Wiederum zeigt sich auch auf diesem direkten kalorimetrischen Wege gemessen der Einfluss des Thyreoidins:

---

1) Rahel Hirsch, Fieber und Chininwirkung im Fieber (l. c.).

2) Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. Leipzig und Wien 1902. S. 270.



Die Wärmeproduktion sinkt bis auf 2,4 Kalorien ab. Auch Spermin und Pituitrin verursachen Einschränkung der Wärmeproduktion.

Biovar, das Eierstockspräparat, steigert die Wärmeproduktion gegen die Thyreoidinwirkung um das Doppelte: Thyreoidineinfluss 2,4 Kalorien pro kg und Stunde. Biovarwirkung 5,2 Kalorien pro kg und Stunde.

Tabelle VI.

Direkte Kalorimetrie. Kalorienproduktion pro kg und Stunde.

Junger Hund.

	pro kg und Stunde
19. Mai pro Stunde 12,21 Kal.	3,8 Kal.
20. Mai „ „ 8,09 „	3,5 „
8. Juni „ „ 10,52 „	3,3 „
2 ccm Thymin subkutan. 9. Juni pro Stunde 12,27 Kal. . .	3,8 „
2 „ Thymin subkutan. 20. „ „ „ 9,77 „ . .	3,0 „
2 „ Thyreoidin. 22. Juni pro Stunde 7,98 Kal.	2,4 „
2 „ Thyreoidin. 23. „ „ „ 7,84 „	2,4 „
Thymin + Thyreoidin je 1 ccm 1. Juli pro Stunde 10,9 Kal.	3,3 „
Thymin + Thyreoidin je 1 „ 8. „ „ „ 8,53 „	2,5 „
Spermin 2 ccm 9. Juli pro Stunde 8,79 Kal.	2,6 „
Pituitrin 2 ccm 15. Juli pro Stunde 12,27 Kal.	3,6 „
Biovar 2 ccm 30. Juli pro Stunde 17,54 Kal.	5,2 „
Biovar 2 ccm.	

Tabelle VII.

Direkte Kalorimetrie. Kalorienproduktion in 12 Stunden.

Junge Hündin.

14. Mai	137,49 Kal.	
18. „	132,61 „	
25. „	148,13 „	
26. „	183,05 „	
11. Juni	149,35 „	2 ccm Thymin subkutan.
12. „	151,39 „	2 „ Thymin subkutan.
		Fieber:
19. Juni	93,7 Kal.	2 ccm Thyreoidin subkutan.
25. „	105,22 „	Thymin + Thyreoidin je 1 ccm.
26. „	102,52 „	Thymin + Thyreoidin je 1 ccm.

Tabelle VIII.

Direkte Kalorimetrie Kalorienproduktion pro Stunde und 1 kg Körpergewicht.

Junge Hündin.

			pro kg und Stunde	
14. Mai	pro Stunde	11,45 Kal.	3,75 Kal.	
18. „	„ „	11,0 „	3,5 „	
25. „	„ „	12,34 „	3,9 „	
26. „	„ „	15,25 „	4,8 „	
11. Juni	„ „	12,44 „	3,8 „	2 ccm Thymin subkutan.
12. „	„ „	12,61 „	3,9 „	2 „ Thymin subkutan.
			Fieber!	
19. Juni	pro Stunde	7,8 Kal.	2,4 Kal.	2 ccm Thyreoidin subku'an. 40,5° Fieber.
25. „	„ „	8,76 „	2,7 „	Thyreoidin + Thymin je 1 ccm. 40,8° Fieber.
26. „	„ „	8,54 „	2,7 „	Thyreoidin + Thymin je 1 ccm 40,7° Fieber.

Direkte Kalorimetrie bei der jungen Hündin pro kg und Stunde.

In der Vorperiode schwankte die Kalorienproduktion zwischen 3,5 bis 4,8 Kalorien.

Ausserordentlich bemerkenswert ist auch hier im Fieberzustande die Einschränkung der Wärmeproduktion unter dem Einfluss des Thy-



reoidins: 2,4; 2,7 Kal. zu 3,5—4,8 Kal. im Vorversuch. Thyreoidin verhält sich analog dem Chinin beim Fieberhund (Trypanosomenfieber)[1]).

In beiden Tierversuchen ist unter dem Einfluss des Thyreoidins die Wärmeproduktion erheblich eingeschränkt, in dem einen Fall, bei dem fiebernden Hund tritt diese Einschränkung besonders eklatant hervor.

Tabelle IX.

Hund. Körpergewicht 2740 g. Respiration. 12 Stunden.

			pro kg u. Stunde	
19. Mai	O_2-Aufnahme	42 L	1110 ccm	R.-Q. 0,78
	CO_2-Ausscheidung	33 L	768 „	
20. Mai	O_2-Aufnahme	43,5 L	1150 „	„ 0,74
	CO_2-Ausscheidung	32,5 L	869 „	
8. Juni 2 ccm Thymin subkutan	O_2-Aufnahme	18,7 L	493 „	„ 0,85
	CO_2-Ausscheidung	15,93 L	419 „	
9. Juni	O_2-Aufnahme	24 L	632 „	„ 0,77
	CO_2-Ausscheidung	18,63 L	490 „	
20. Juni 2 ccm Thyreoidin .	O_2-Aufnahme	19,94 L	513 „	„ 0,74
	CO_2-Ausscheidung	14,85 L	381 „	
22. Juni Thymin + Thyreoidin	O_2-Aufnahme	17,89 L	459 „	„ 0,71
je 1 ccm	CO_2-Ausscheidung	12,86 L	325 „	
23. Juni Thymin + Thyreoidin	O_2-Aufnahme	18,18 L	460 „	„ 0,71
je 1 ccm	CO_2-Ausscheidung	12,97 L	329 „	
1. Juli Thymin + Thyreoidin	O_2-Aufnahme	24,7 L	623 „	„ 0,77
je 1 ccm	CO_2-Ausscheidung	18,9 L	477 „	
8. Juli 2 ccm Spermin . . .	O_2-Aufnahme	20,38 L	509 „	„ 0,75
	CO_2-Ausscheidung	15,4 L	384 „	
9. Juli 2 ccm Pituitrin . . .	O_2-Aufnahme	20,14 L	506 „	„ 0,76
	CO_2-Ausscheidung	15,45 L	388 „	

Respiration.

Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung beim jungen Hund pro kg und Stunde.

Auch hier zeigt sich naturgemäss dieselbe Erscheinung wie bei der direkten kalorimetrischen Bestimmung:

Unter Thyreoidineinwirkung, ebenso unter Spermin- und Pituitrineinfluss wird die Sauerstoffaufnahme und die Kohlensäureausscheidung erheblich eingeschränkt.

Tabelle X.

Hündin. Körpergewicht 2990 g. Respiration. 12 Stunden. 14. Mai 1914.

			pro kg und Stunde	
14. Mai	O_2-Aufnahme	42,5 L	1160 ccm	R.-Q. 0,77
	CO_2-Ausscheidung	33 L	901 „	
18. Mai	O_2-Aufnahme	42,5 L	1149 „	„ 0,73
	CO_2-Ausscheidung	31,2 L	844 „	
25. Mai	O_2-Aufnahme	43,4 L	1110 „	„ 0,74
	CO_2-Ausscheidung	32 L	847 „	
26. Mai	O_2-Aufnahme	48,88 L	1286 „	„ 0,79
	CO_2-Ausscheidung	39 L	1020 „	
11. Juni 2 ccm Thymin sub-	O_2-Aufnahme	42,5 L	1117 „	„ 0,71
kutan	CO_2-Ausscheidung	30,4 L	799 „	
12. Juni 2 ccm Thymin sub-	O_2-Aufnahme	42,9 L	1131 „	„ 0,71
kutan	CO_2-Ausscheidung	30,8 L	812 „	

1) Rahel Hirsch l. c.

Fieber (Staupe).

Versuch				
19. Juni 2 ccm Thyreoidin subkutan	O_2-Aufnahme	18,45 L	477 ccm	R.-Q. 0,73
			Fieber 40,5°	
	CO_2-Ausscheidung	13,63 L	352 ccm	
25. Juni Thymin + Thyreoidin je 1 ccm	O_2-Aufnahme	20,5 L	567 „	R.-Q. 0,75
			Fieber 40,8°	
	CO_2-Ausscheidung	15,4 L	386 ccm	
26. Juni Thyreoidin + Thymin je 1 ccm	O_2-Aufnahme	20,38 L	536 „	R.-Q. 0,75
			Fieber 40,7°	
	CO_2-Ausscheidung	15,4 L	406 ccm	

Bei der jungen Hündin ist wiederum dasselbe Phänomen wie bei der direkt gemessenen Wärmeproduktion zu beobachten:

Unter dem Einfluss des Thyreoidins erfolgt Einschränkung der Sauerstoffaufnahme und der Kohlensäureausscheidung.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

1. Der wachsende Organismus verhält sich gegenüber der Schilddrüsenzufuhr anders wie der erwachsene:

Auf Injektion von Schilddrüsenextrakt erfolgt Einschränkung des Gesamtstoff- und Energie-Umsatzes.

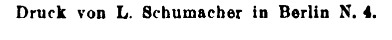
2. Selbst im Fieberzustand des jungen wachsenden Tieres trat diese Thyreoidinwirkung eklatant zu Tage.

3. Aehnlich wie Thyreoidin verhielten sich in ihrer Wirkung auf den Gesamtstoff- und Energieumsatz: a) Spermin; b) Pituitrin.

4. Das Eierstockspräparat Biovar verursachte erhebliche Steigerung des Gesamtstoff- und Energieumsatzes.

Die Versuche beweisen eklatant die Bedeutung der endokrinen Drüsen in ihrer Funktion als Regulationsmechanismen.

Die Versuche werden fortgesetzt werden, sobald die äusseren Verhältnisse dies ermöglichen. Wir betrachten die obenstehende Arbeit als vorläufige erste Mitteilung, mit deren Veröffentlichung wir nicht länger glaubten zögern zu sollen.



Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.



…dung 3.

Alkalität der Durchström…

{Ventrikelsystole weniger rasch. Ventr. erschlafft rascher

Herz arbeitet bis 102′ ⋙→ bei sinkender Frequenz und Pulsvolum

…ildung 5.

Zu 53′ steht das Herz während 2′ still

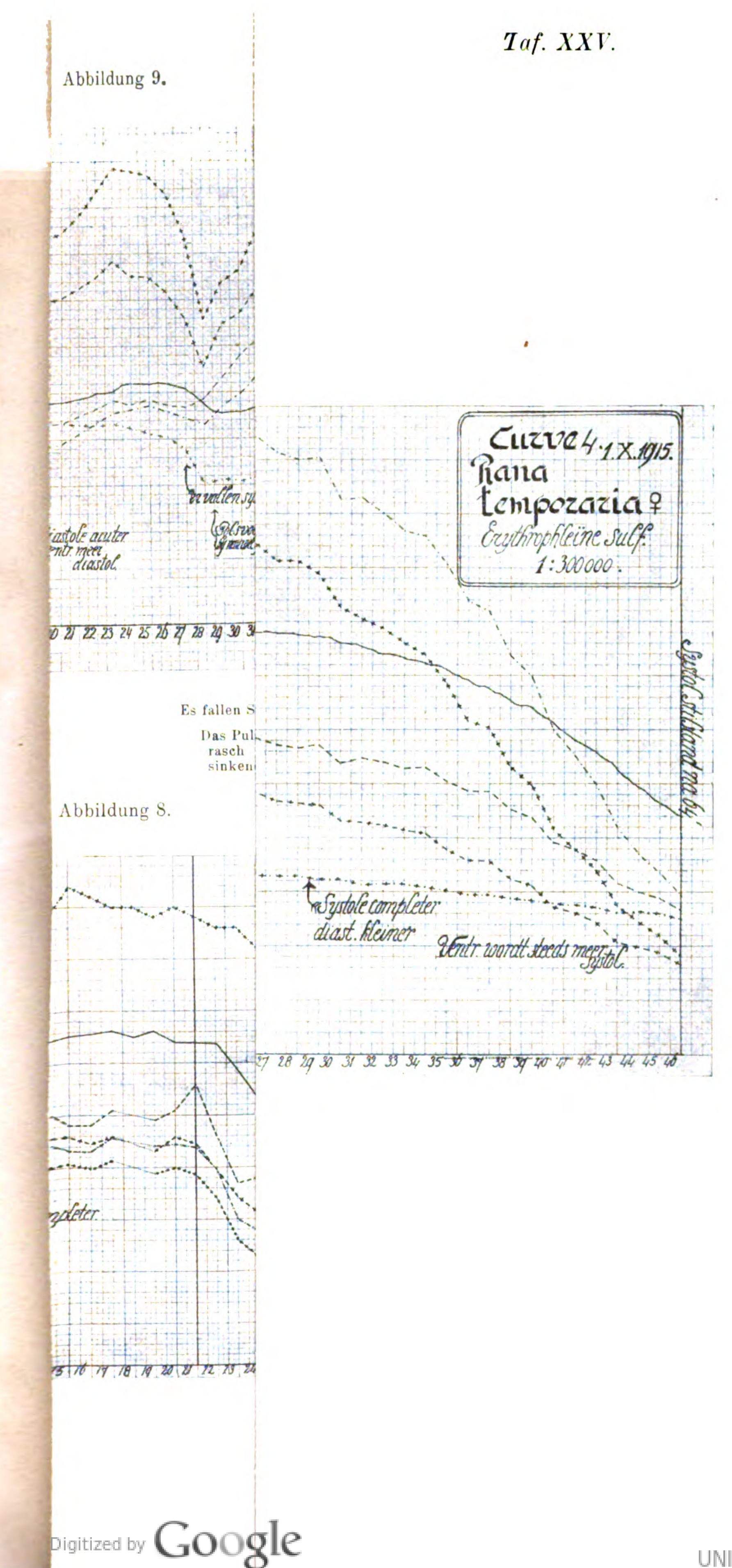
Darauf unregelmässig, immerfort langsamer

Keine Störung d. Ueberleitung

Diastole der Kammer beschleunigt

Es fälle… und … systo…

Taf. XXV.


Abbildung 9.
Es fallen S
Das Pul
rasch
sinken
Abbildung 8.
Curve 4. 1. X. 1915.
Rana temporaria ♀
Erythrophleïne sulf.
1:300000.
Systole completer
diast. kleiner
Ventr. wordt steeds meer systol.
27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46

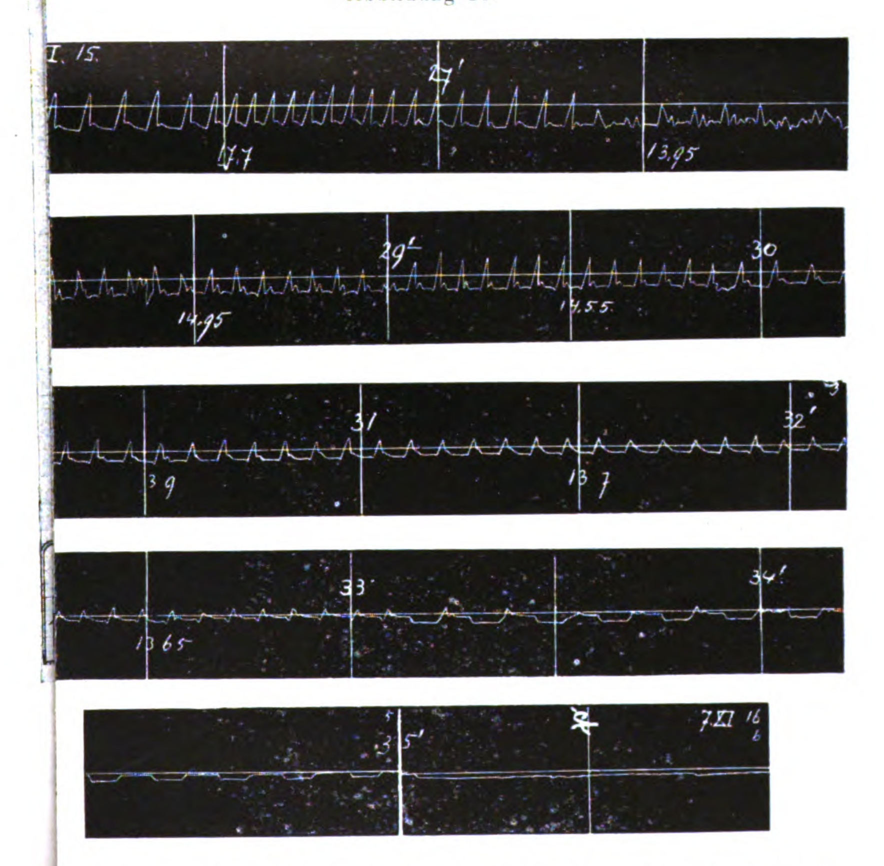


A.-V.-Block nach 50'. Stillstand der Kammer in Mittelstand.
Die stillstehende Kammer wird langsam systolisch

Diastole langsamer

A.-V.-Ueberleitung langsamer

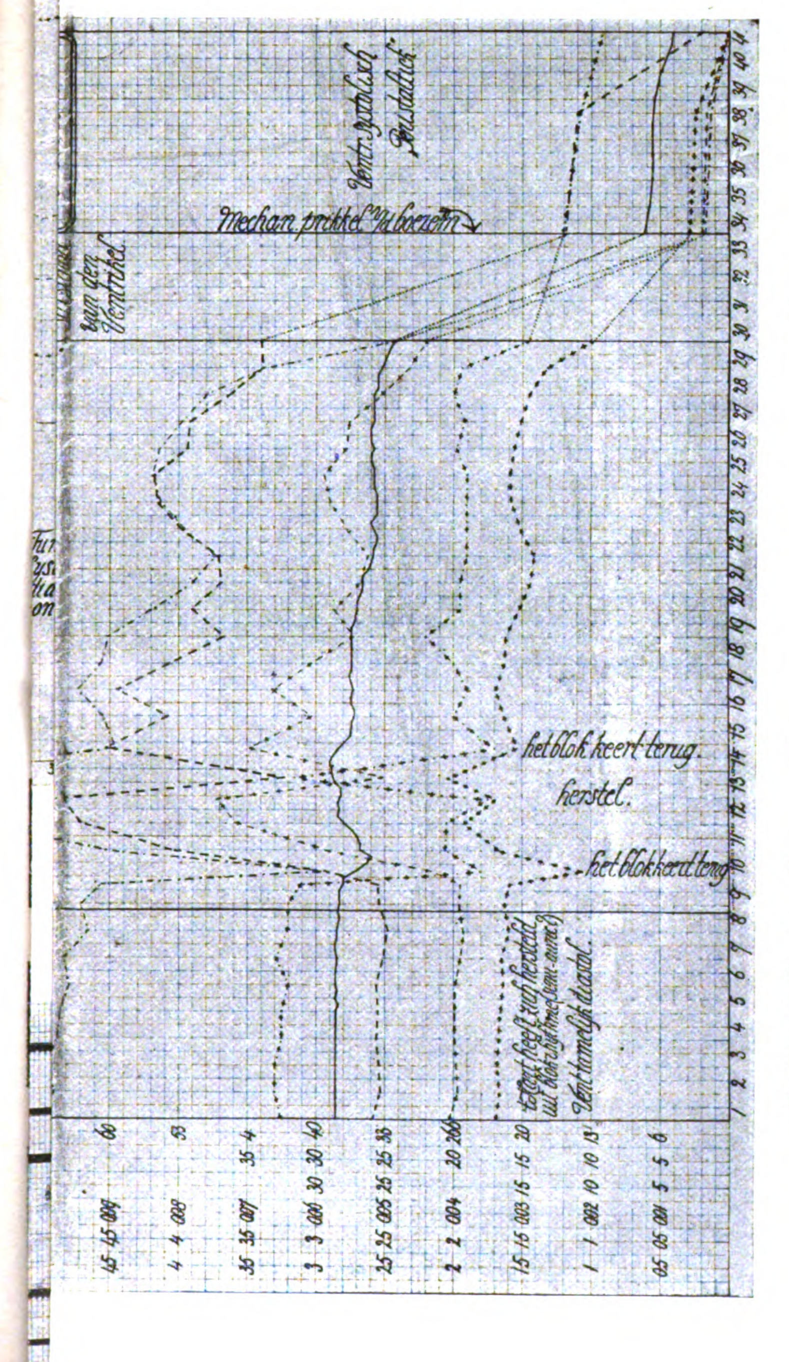
Abbildung 16.



Systolischwerden der Kammer. Nach der 33. Minute 2—1 A.-V.-Block.

Taf. XXVII.

Der Vorhof wird mechanisch gereizt



Herz-
stillstand

Die Kammer
ist systolisch

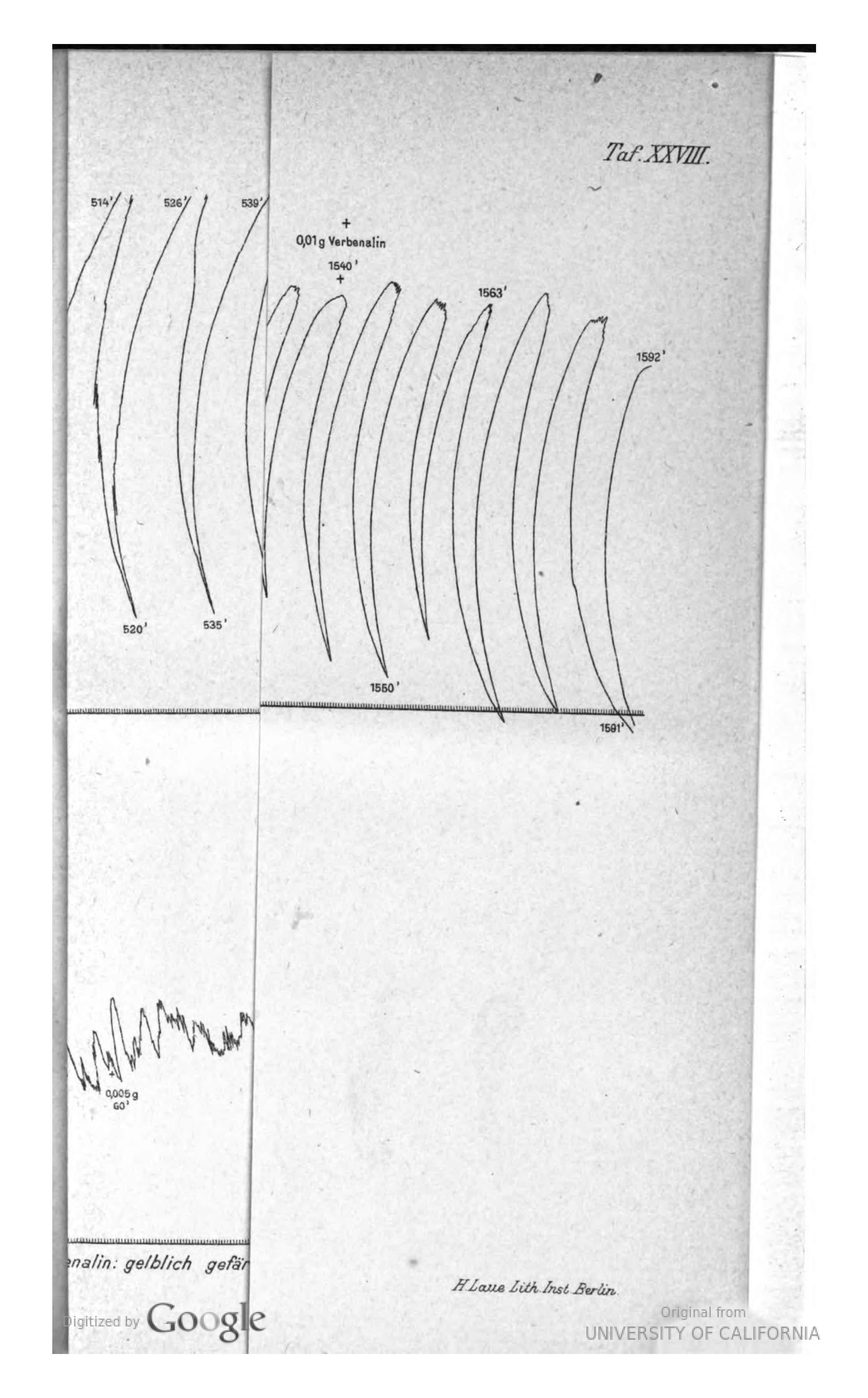
Das Block kehrt
zurück

Erholung

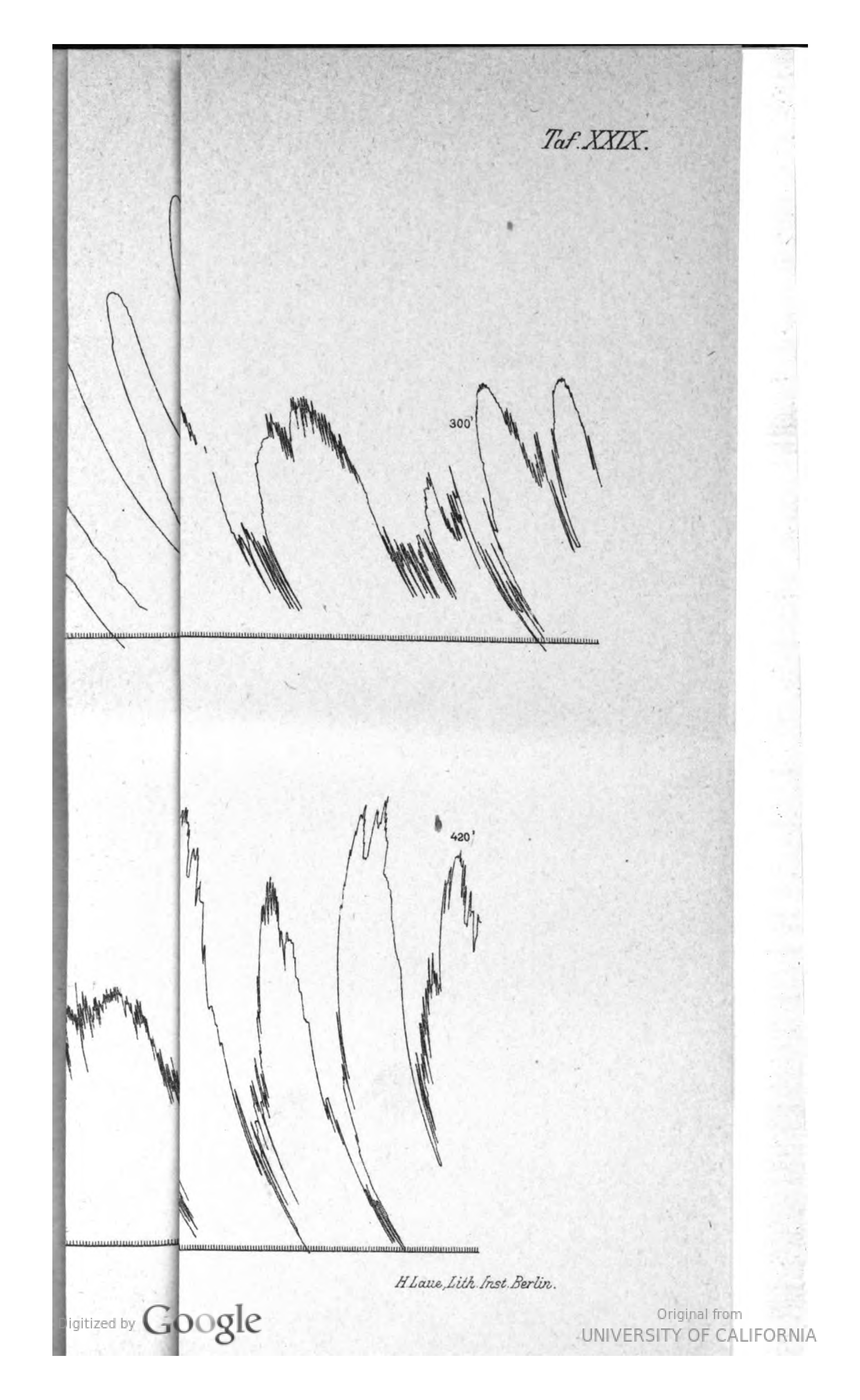
Das Block kehrt
zurück

Das Herz hat sich er-
holt aus Blockrhyth-
mus (sinuaurik.?)

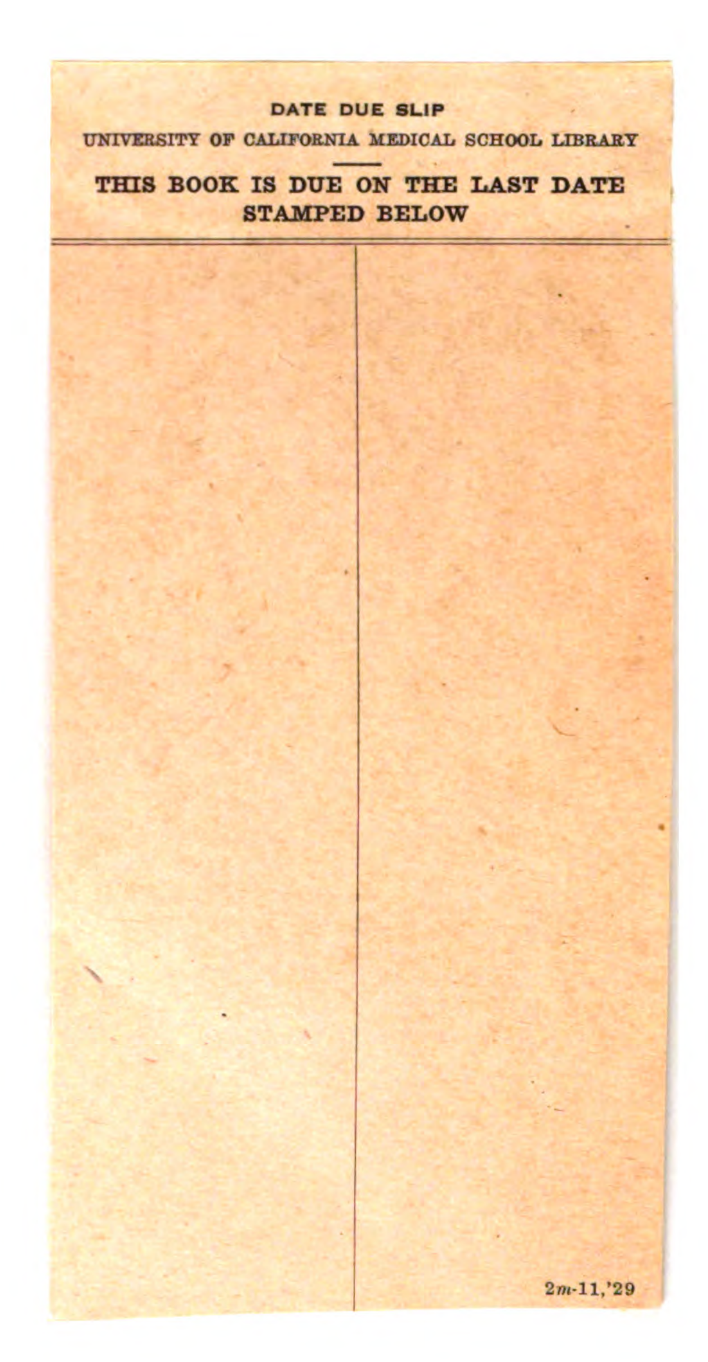
Die Kammer ist ziem-
lich diastolisch


Taf. XXVIII.
514'
526'
539'
520'
535'
+
0,01 g Verbenalin
1540'
+
1563'
1592'
1550'
1591'
0,005 g
60'
nalin: gelblich gefär
H. Laue Lith. Inst. Berlin.

Taf. XXIX.



H. Laue, Lith. Inst. Berlin.







v.19
1918
Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie.
23675